

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Ram Kumar GOYAL

M. B., B. S. (Punjab), L. R. C. P. (London),
M. R. C. S. (England), M. R. C. P. (London),
Ph. D. (Edinburgh).

(Service de M. A. Boquet, Institut Pasteur, Paris)

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'Etude des Streptothricées.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

1936, devant la Commission d'examen

Président : M. GUILLIERMOND.

Examineurs : { M. ROBERT-LÉVY.
M. AUBEL.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

Ram Kumar GOYAL.

M. R., B. S. (Punjab), L. R. C. P. (London),
M. R. C. S. (England), M. R. C. P. (London),
Ph. D. (Edinburgh).

(Service de M. A. Boquet, Institut Pasteur, Paris)

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'Étude des Streptothricées.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

1936, devant la Commission d'examen

Président : M. GUILLIERMOND.

Examineurs : M. ROBERT-LÉVY.
M. AUBEL.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

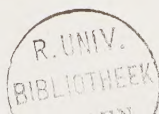
<i>Professeurs honoraires</i>	H. LEBESGUE.	GOURSAT.	DANGEARD.
	A. FERNBACH.	GUILLET.	JANET.
	A. LEDUC.	PÉCHARD.	LESPIEAU.
	EMILE PICARD.	FREUNDLER.	MARCHIS.
	Rémy PERRIER.	AUGER.	VESSIOT.
	LÉON BRILLOUIN.	BLAISE.	PORTIER.

PROFESSEURS

G. BERTRAND . . .	T	Chimie biologique.	ROBERT-LÉVY . . .	Zoologie.
M. CAULIERY . . .	T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
G. URBAIN	T	Chimie générale.	HENRI VILLAT . .	T Mécanique des fluides et applications.
Emile BOREL . . .	T	Calcul des probabilités et Physique mathém.	Ch. JACOB	T Géologie.
Jean PERRIN . . .	T	Chimie physique.	P. PASCAL	T Chimie minérale.
H. ABRAHAM . . .	T	Physique.	M. FRÉCHET . . .	T Calcul différentiel et calcul intégral.
E. CARTAN	T	Géométrie supérieure.	E. ESCLANGON . .	T Astronomie.
M. MOLLIARD . . .	T	Physiologie végétale.	M ^{me} RAMART-LUCAS.	T Chimie organique.
L. LAPICQUE . . .	T	Physiologie générale.	H. BÉGHIN	T Mécanique physique et expérimentale.
A. COTTON	T	Recherches Physiques.	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
J. DRACH	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	PAUTHENIER . . .	Physique (P. C. B.).
Charles FABRY . .	T	Enseignement de Physique.	De BROGLIE . . .	T Théories physiques.
Charles PÉREZ . .	T	Zoologie.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
LÉON BERTRAND .	T	Géologie structurale et géologie appliquée.	P. JOB	Chimie générale.
E. RABAUD	T	Biologie expérimentale.	LABROUSTE . . .	Physique du Globe.
M. GUICHARD . . .		Chimie minérale.	PRENANT	Zoologie.
Paul MONTEL . . .	T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
P. WINTREBERT .	T	Anatomie et histologie comparées.	BOHN	Zoologie (P. C. B.).
L. BLARINGHEM .	T	Botanique.	COMBES	Botanique (P. C. B.).
O. DUBOSQ	T	Biologie maritime.	GARNIER	T Mathématiques générales.
G. JULIA	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	PÈRÈS	Mécanique théorique des fluides.
C. MAUGUIN . . .	T	Minéralogie.	HACKSPILL	Chimie (P. C. B.).
A. MICHEL-LÉVY .	T	Pétrographie.	LAUGIER	Physiologie générale.
H. BÉNARD	T	Mécanique expérimentale des fluides.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique.
A. DENJOY	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
L. LUTAUD	T	Géographie physique et géologie dynamique.	G. RIBAUD	T Hautes températures.
Eugène BLOCH . .	T	Physique théorique et physique céleste.	CHAZY	T Mécanique rationnelle.
G. BRUHAT		Physique.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
E. DARMOIS . . .		Enseignement de Physique.	CROZE	Recherches Physiques.
A. DEBIERNE . . .	T	Physique Générale et Radioactivité.	DUPONT	T Théories chimiques.
A. DUFOUR	T	Physique (P. C. B.).	LANQUINE	Géologie.
L. DUNOYER		Optique appliquée.	VALIRON	Mathématiques générales.
A. GUILLIERMOND	T	Botanique.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
M. JAVILLIER . . .		Chimie biologique.	MILLOT	Zoologie (P. C. B.).
L. JOLEAUD		Paléontologie.	F. PERRIN	Théories physiques.
			VAYON	Chimie organique.
			G. DARMOIS . . .	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK.



A M. LE DOCTEUR A. SAENZ

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Qui ne m'a jamais refusé un conseil ou une indication utile, je lui en suis très reconnaissant.

A M. LE PROFESSEUR MAGROU

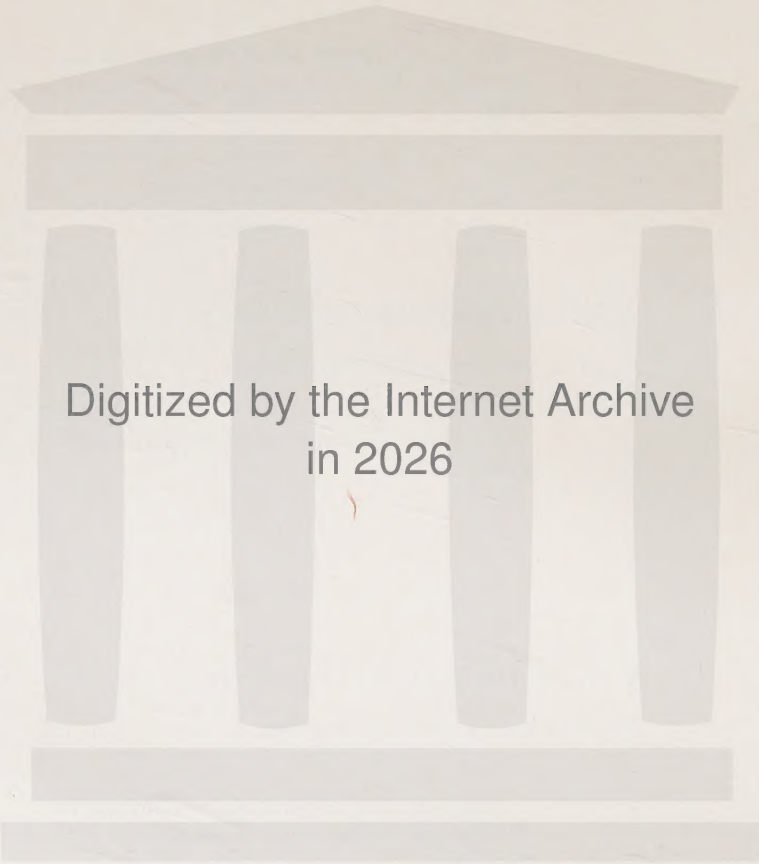
Chef de Service à l'Institut Pasteur

J'adresse mes hommages respectueux et reconnaissants.

A M. LE DOCTEUR R. LAPORTE

Assistant à l'Institut Pasteur

Dont les conseils m'ont été si précieux, en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE

M. ALFRED BOQUET

Chef de Service à l'Institut Pasteur

*Qui a été pour moi, en toutes circonstances,
un maître incomparable, l'expression émue de
ma plus vive reconnaissance.*

A M. LE PROFESSEUR GUILLIERMOND

*Qui a bien voulu me faire le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse, témoi-
gnage de très respectueuse reconnaissance.*

A MON JURY DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR AUBEL

M. LE PROFESSEUR ROBERT-LÉVY

Contribution à l'Etude des Streptothricées

Synonymes : Actinomycètes, Nocardiacées,
Microsiphonées.

Les Streptothricées* sont des organismes assez répandus dans la nature où ils vivent en saprophytes (en général dans le sol, ou sur les tiges ou les graines des végétaux). Certains d'entre eux jouent un rôle important dans la pathologie de l'homme et des animaux, notamment les agents de l'actinomycose.

« L'actinomycose, maladie surtout fréquente chez les bovidés, se rencontre aussi chez divers autres mammifères (cheval, mouton, porc, etc.) et chez l'homme. Disons tout de suite que si les Streptothricées parasites en sont les agents les plus fréquents, elle peut être provoquée, dans certains cas, par d'autres microorganismes, appartenant à des groupes variés (Champignons proprement dits, Bactéries).

« La maladie se caractérise cliniquement par la production de tumeurs inflammatoires à évolution chronique, pouvant siéger en diverses régions de l'organisme (mâchoire et région cervico-faciale, membres, viscères thoraciques et abdominaux, cerveau, etc.). Les lésions, d'abord locales, peuvent se généraliser. Chez l'homme, la localisation cervico-faciale est la plus fréquente. Quand la tumeur actinomycosique a atteint un certain volume, elle s'ouvre à l'extérieur par des fistules d'où s'écoule du pus. Ce pus renferme de petites concrétions appelées « grains jaunes » de 0 mm. 1

* Pour cette description, nous nous sommes inspiré des leçons de M. Magrou au cours de l'Institut Pasteur.

à 1 mm. de diamètre, caractéristiques de l'affection. A l'examen microscopique, ces grains se montrent hérissés d'éléments claviformes ou massués, disposés régulièrement à leur périphérie suivant une direction radiale » (1).

En 1857, Lebert dessina les grains actinomycosiques, mais il prit les massues pour des débris d'helminthes. Comme l'actinomycose est plus fréquente chez les bovidés que chez l'homme, elle fut tout d'abord étudiée par les vétérinaires. Bollinger et Harz, Rivolta reconnurent la nature parasitaire des grains jaunes que l'on trouve dans le pus. Le botaniste Harz, en 1877, affirma que la maladie était due à un champignon parasite, le décrivit et lui donna le nom d'*Actinomyces boris*, tandis que Rivolta le désignait sous le nom de *Discomyces* et le rangeait dans le groupe des *Discomycètes*.

On croyait à ce moment que l'actinomycose était causée par un parasite unique. Mais les auteurs qui tentèrent d'isoler en culture ce parasite, aboutirent à des résultats apparemment contradictoires. D'une part, Bostroem isolait des grains actinomycosiques un organisme ne se développant bien qu'en aérobiose, au large contact de l'air, pouvant pousser à 20°, mais se développant mieux à 37°, donnant sur pomme de terre glycinée (qui est le milieu le plus favorable), des colonies dures, de consistance cartilagineuse, à surface mamelonnée, adhérant fortement au substratum, de couleur jaune ivoire, puis violacée, et présentant parfois à leur surface de petits points jaune soufre. Examinées au microscope, ces colonies se montrent formées de filaments gram-positifs, semblables à ceux qui occupent la région centrale des grains. D'autre part, Wolf et Israël obtiennent à partir de grains semblables la culture d'un germe anaérobie, ne se développant qu'à l'étuve à 37°, formé, comme le précédent, de fins filaments ramifiés, gram-positifs, souvent morcelés en bacilles ou en microcoques.

D'après les recherches de Pinoy, des microbes variés peuvent, au cours de leur vie parasitaire, produire des grains actinomycosiques à massues, et provoquer de la part de l'organisme envahi, la réaction inflammatoire caractéris-

tique de l'actinomycose. « Il n'y a pas, dit Pinoy, une actinomycose mais des actinomycoses. »

Nomenclature des streptothricées.

Les noms génériques d'*Actinomyces* (Harz), de *Streptothrix* (Cohn) ont été employés antérieurement pour désigner d'autres genres. Pinoy a proposé d'adopter le nom générique de *Nocardia* employé par Toni et Trévisan en 1889. Il réserva ce nom aux seules Streptothricées qui vivent en aérobiose, donnent des cultures abondantes et produisent des arthrospores. Pour les Streptothricées anaérobies, telles que le germe de Wolf et Israël, Pinoy a adopté le nom générique de *Cohnistreptothrix*. Mais la Société des Bactériologistes américains, sur la proposition de Breed et Conn, a adopté récemment le terme « *Actinomyces* » comme nom générique.

Caractères botaniques des Streptothricées.

Les Streptothricées sont formées de très fins filaments du même ordre de largeur que les bactéries, non cloisonnés et ramifiés. Leur ramification est vraie ; elle provient d'un bourgeonnement latéral et se distingue par là de la fausse ramification des *Cladothrix* ; celle-ci n'est qu'une apparence, résultant du rejet latéral d'un article séparé d'un filament qui continue à croître. Chez beaucoup d'espèces de Streptothricées, les filaments se fragmentent à leur extrémité en éléments arrondis à membrane nette, comparable aux arthrospores ou oïdies rencontrées chez les Champignons. Au point de vue cytologique, ces organismes sont caractérisés par l'absence de noyaux définis.

La structure filamenteuse ramifiée n'est pas particulière aux Champignons ; elle existe aussi dans d'autres groupes, notamment chez les Bactéries (bacille diphtérique, bacille tuberculeux). Il est donc logique, comme l'ont fait Pinoy, Mesnil, entre autres, de détacher les Streptothricées des Champignons pour les ranger parmi les Schizophytes, au

voisinage des bactéries filamenteuses capables éventuellement de se ramifier (*Corynebacterium* et *Mycobacterium*). En fait les Streptothricées, les *Corynebacterium* et les *Mycobacterium* forment un groupe naturel et d'autant plus que nombre de propriétés biochimiques sont les mêmes chez tous ces organismes (filaments gram-positifs en règle générale, parfois acido-résistants, comme chez les *Mycobacterium* et certains Streptothricées). En ce qui concerne les rapports antigéniques entre ces groupes, divers auteurs ont tiré des conclusions contradictoires. Claypole (2) a signalé une action immunisante croisée entre les Actinomycètes acido-résistants et les bacilles tuberculeux. Matheson (3) n'a pas trouvé la sensibilité croisée à la tuberculine et aux Actinomycètes acido-résistants. Il n'a pas réussi à obtenir la sensibilisation de la peau chez des lapins inoculés avec des Actinomycètes aérobies et saprophytiques. Bretey (4) a mis en évidence, chez les cobayes, les propriétés allergisantes des Streptothricées vis-à-vis des souches correspondantes et des bacilles tuberculeux de mammifères. En outre, Bretey (5) a constaté l'existence d'un antigène commun entre les bacilles tuberculeux et les Streptothricées.

Boquet et Nègre ayant montré que les extraits alcooliques de bacilles tuberculeux contiennent un antigène qui est commun au groupe entier des bacilles acido-résistants et même à certains bacilles plus éloignés comme le bacille diphtérique et le *Bacillus subtilis*, nous avons repris en détail l'étude de certaines souches de Streptothricées, surtout au point de vue des rapports entre les Streptothricées et les bacilles tuberculeux.

Un certain nombre des souches de Streptothricées étaient acido-résistantes et pathogènes au moment de l'isolement, mais le pouvoir pathogène et l'acido-résistance disparaissent après plusieurs repiquages ; d'autres souches n'ont jamais été ni acido-résistantes ni pathogènes. Certains auteurs ont insisté sur l'acido-résistance pour ranger les Streptothricées avec les *Mycobacterium*. Plusieurs souches décrites comme acido-résistantes et d'autres non-acido-résistantes ont été choisies pour déterminer les relations entre ces deux

groupes et les bacilles tuberculeux. Nous avons d'abord étudié les caractères culturels et morphologiques pour établir les propriétés communes sur cette base. Ensuite cette étude a été poursuivie selon le plan suivant :

1° *Action de la chaleur* : Orskov (6) et Erikson (7) ont décrit les arthrospores plus résistantes que les filaments dans un groupe de Streptothricées et aussi résistantes dans un autre groupe. Cette différence nous est apparue importante pour la classification, mais comme ces auteurs n'ont pas réussi à classer certaines souches dans ces deux groupes, nous avons recherché l'action de la chaleur sur les filaments et les spores des souches étudiées en vue de compléter la classification.

2° *Résistance à l'action des acides* : Etant donné l'acidorésistance relative de certaines souches de Streptothricées, il était logique de penser que, comme les bacilles tuberculeux, les Streptothricées sont capables de résister à l'action des acides plus que les germes banaux. Si cette hypothèse était vérifiée, il y aurait un moyen pratique commode pour l'isolement des Streptothricées des produits contaminés par d'autres germes.

3° *Etude du pH des milieux de culture* en vue de différencier les diverses souches.

4° *Action pathogène* chez les petits animaux de laboratoire : Comme agents de l'actinomyose, les Streptothricées pathogènes ont été isolées de l'homme et des animaux. Leur action pathogène sur les petits animaux de laboratoire peut être différente. Il faut aussi rappeler que le pouvoir pathogène de certaines souches baisse rapidement en culture, mais par inoculations répétées on peut reproduire l'infection (Nakayama 8, et Matheson 3).

5° *Pouvoir de sensibilisation* vis-à-vis des souches correspondantes et des bacilles tuberculeux.

6° *Etude sérologique* pour déterminer les relations anti-

géniques entre les *Streptothricées*, les *Mycobacterium* et les *Corynebacterium*.

Notre étude a porté sur les *Streptothricées* suivantes :

1. *Nocardia eppingeri* de la collection de l'Institut Pasteur, isolé par Eppinger d'un abcès du cerveau chez un individu qui avait succombé à une méningite cérébro-spinale.

2. *Actinomyces asteroides eppingeri* n° 4519, isolé par le professeur Pollacci, Pavia (Italie) et mis à notre disposition par « National Collection of Type Cultures, London ».

3. *Actinomyces asteroides eppingeri* n° 3258, isolé par le professeur W. J. Tulloch, Dundee (Ecosse) et mis à notre disposition par « National Collection of Type Cultures, London ».

4. *Nocardia bovis*, mis à notre disposition par M. Magrou.

5. *Streptothrix gaiginskii*, isolé par M^{me} A. Gaiginski (9).

6. *Streptothrix de Thomoff*, isolé du Beurre en Bulgarie (4).

7. *Nocardia madurae*, isolé pour la première fois par Vincent en 1894, dans un cas de pied de Madura et mis à notre disposition par M. Magrou.

8. *Streptothrix de Laporte*, isolé par R. Laporte d'un cobaye inoculé avec une émulsion de ganglion de provenance humaine.

9. *Streptothrix A 21-22*, isolé par nous dans les conditions suivantes :

Un lapin inoculé avec une souche bovine de bacille tuberculeux, isolée par nous du beurre (10) a été sacrifié 48 heures après l'infection. Le mucus trachéal prélevé aseptiquement (voir 11) fut inoculé à deux cobayes par voie sous-cutanée. Les cobayes ayant réagi nettement à l'intradermo-tuberculation furent sacrifiés 2 mois après l'inoculation. Chez l'un, les ganglions lombaires et les ganglions inguinaux, ayant l'aspect typique de la tuberculose, furent prélevés aseptiquement, broyés, traités pendant 15 minutes par l'acide sulfurique à 15 p. 100 etensemencés sur le milieu de Lœwenstein selon la technique de Saenz, Sadettin et Costil.

Après 4 ou 5 jours, la surface du milieu de culture se couvrit de colonies rugueuses, brun-jaunâtre et difficilement émulsionnables. Les frottis de ces colonies ont montré des filaments fins et ramifiés.

10. *Streptothrix* G 12, isolé par nous du mucus trachéal d'un cobaye inoculé par voie veineuse avec une souche bovine G₁₂S et sacrifié 8 jours après l'infection. La technique de prélèvement et d'ensemencement du mucus trachéal est décrite dans notre note (11).

11. *Streptothrix* G₇S, isolé par nous du mucus trachéal d'un cobaye inoculé avec une souche bovine G₇S et sacrifié 48 heures après l'infection.

Caractères cultureux et morphologiques des diverses souches.

Dagny Erikson (7), en se basant sur la classification des Streptothricées par Orskov (6), a décrit 3 groupes de Streptothricées aérobies différentes du point de vue des caractères morphologiques et cultureux :

GROUPE I. — Ce groupe est caractérisé par le développement de cultures compactes et plus ou moins adhérentes au substratum selon les souches et les milieux de culture. Après quelque temps, la surface se couvre d'une poussière blanchâtre due aux hyphes aériennes contenant des spores qui sont plus résistantes que les filaments. Dans le milieu liquide, les éléments poussent d'abord en profondeur sans troubler le liquide. La liquéfaction de la gélatine est variable. Les filaments sont nettement ramifiés, gram-positifs et rarement acido-résistants.

GROUPE II. — La culture n'est pas aussi compacte et adhérente que pour le groupe I. La segmentation des filaments et la production d'hyphes aériennes sont très prononcées, l'apparition précoce des hyphes aériennes étant caractéristique. Les spores ne sont pas plus résistantes que les filaments. Dans le milieu liquide, un voile contenant de petites écailles ou des pellicules se forme ; en même temps la végétation s'effectue en profondeur sous la forme de petits grains. La plupart des souches produisent un pigment rougeâtre insoluble. La liquéfaction de la gélatine est rare. A l'examen microscopique, on constate un polymorphisme plus ou moins prononcé selon les souches.

GROUPE III. — En règle générale, absence de voile en surface dans les milieux liquides et absence d'hyphes aériennes.

Erikson a en outre décrit des souches n'appartenant à aucun de ces groupes.

Nous avons repris cette étude morphologique et culturale en vue de classer les souches dont nous disposions.

Caractères cultureux et morphologiques de *Streptothrix eppingeri*.

Ce *Streptothrix* pousse sur divers milieux de culture (pomme de terre glycinée, gélose ordinaire, gélose de Sabouraud, gélose glycinée, bouillon ordinaire, milieu à l'œuf) depuis 20° jusqu'à 50°. La température optima est de 38°.

Les colonies isolées ont des dimensions qui varient de celle d'une fine tête d'épingle à 7 mm. de diamètre. Elles sont, en général, rondes et à bords irréguliers. La surface est mamelonnée ou bombée et luisante. Le centre est de couleur plus foncée que la périphérie. Les colonies isolées deviennent finalement confluentes, et présentent une surface sèche et plissée. Au début, la couleur est blanc-grisâtre, mais à la fin elle devient brun-jaunâtre sur gélose de Sabouraud et rouge-jaunâtre sur pomme de terre glycinée. La croissance est plus abondante sur gélose ordinaire que sur gélose glycinée ou sur le milieu de Lœwenstein. La culture n'adhère pas au substratum sur la pomme de terre glycinée et sur la gélose ordinaire; elle ne s'émulsionne pas facilement. En bouillon ordinaire, elle ne trouble pas le liquide, mais s'étend à la surface et dans la profondeur. Sur milieu chimiquement défini (Braun, 12), la végétation est moins abondante dans le liquide contenant de la mannite comme source de carbone que dans le milieu contenant de la glycérine. Cette souche ne liquéfie ni la gélatine ni le sérum coagulé. Le glucose, le saccharose, le lévulose et la mannite ne sont pas fermentés.

Les frottis de cultures montrent des formes courtes, gram-

positives et non acido-résistantes. Dans les vieilles cultures, quelques granules et bâtonnets restent colorés par le Ziehl.

Sur le milieu de Söhngen à base de paraffine, on trouve des filaments fins, longs et ramifiés et aussi des bâtonnets et des granules. Colorés par le Ziehl, les filaments longs deviennent violacés ainsi que quelques formes courtes acido-résistantes, mais après dégraissage au xylol les bâtonnets et les granules restent colorés par le Ziehl.

4519.

La culture se développe entre 20° et 45° (à 50° la croissance est nulle ou très faible). Les détails de culture sur des milieux divers sont les suivants :

Gélose de Sabouraud. — Certaines colonies sont petites, luisantes et rouge-brunâtre, la plupart présentent un bouton central et s'étalent : il se forme un petit halo lisse et saillant de la même couleur que le milieu de culture, la colonie même ayant une surface striée. Dans certains cas, le bouton central est percé au centre d'un cratère triangulaire ou irrégulier et comme couvert d'une poudre blanchâtre.

Pomme de terre glycinée. — La culture pousse en couche brun-rougeâtre, luisante, cartilagineuse, couverte d'une poudre blanchâtre en quelques endroits. Les colonies n'adhèrent que légèrement au substratum. Après 6 semaines environ la culture s'autolyse, la pomme de terre et la partie liquide prenant une couleur chocolat, mais l'aspect saupoudré blanchâtre persiste.

Gélose ordinaire. — L'aspect est le même que sur Sabouraud ; la culture n'adhère pas au substratum.

La *gélatine* et le *sérum* coagulé sont liquéfiés.

Milieu synthétique de Sauton. — Après 10 semaines, le liquide devient jaune-brunâtre. La croissance est abondante et les gros grumeaux commencent à s'autolyser. Des petits fragments, couleur de craie, flottent à la surface ; le dépôt est rouge-brunâtre.

Bouillon glyciné. — Après 10 semaines, le liquide reste

clair. La culture se développe au fond et ressemble à des brins de coton.

Dans les frottis de la partie blanc sale (hyphes aériennes), nous avons observé des filaments assez gros, gram-positifs, ramifiés et des filaments plus fins, gram-négatifs. Les formes bacillaires et coccoïdes n'étaient pas très abondantes. Quelques filaments étaient longs, gram-positifs, plus larges que les autres. L'autre partie de la culture a donné les mêmes images : filaments longs, fins, granuleux et ramifiés et formes courtes ramifiées, contenant des spores terminales et bourgeonnant latéralement. On trouvait quelquefois, dans un amas, des spores et des formes bacillaires seulement.

A. asteroides eppingeri n° 3258.

Pomme de terre glycinée. — La surface de croissance est sèche, plissée, non-adhérente au substratum et couverte en partie d'un dépôt crayeux ; la couleur varie du jaune-brunâtre à l'orange, soit dans le même tube, soit dans des tubes différents.

Bouillon ordinaire. — Des écailles brun-jaunâtre, de dimensions variables, flottent à la surface ; quelques grumeaux se développent au fond.

Gélose de Sabouraud. — Les colonies isolées ont une surface sèche, striée, à centre brun-jaunâtre et bords blanchâtres. Elles pénètrent à l'intérieur du milieu de culture.

Milieu de Læwenstein. — Les colonies sont rondes et saillantes ou rugueuses. Elles n'adhèrent que légèrement au substratum et prennent une couleur orange à la température du laboratoire.

Gélose ordinaire. — Les colonies sont non-adhérentes ou légèrement adhérentes et offrent l'aspect décrit ci-dessus.

Bouillon glyciné. — La culture ensemencée en surface donne une membrane épaisse, brun-grisâtre et ne trouble pas le liquide.

Milieu de Braun ensemencé en surface. — Des fragments striés, secs, de couleur orange, à bords irréguliers poussent sur le liquide contenant de la glycérine. La croissance sur le

liquide contenant de la mannite comme source de carbone est moins abondante et les colonies ont la couleur de la craie.

La *gélatine* est liquéfiée mais non le *sérum coagulé*.

Examinées au microscope, les colonies se montrent formées d'un feutrage de filaments gram-positifs, assez épais, contenant des spores à la périphérie et aux extrémités. Quelques bâtonnets et microcoques seulement prennent le Ziehl.

Milieu de Söhngen. — La culture colorée par le Ziehl montre quelques filaments violacés ou nettement acido-résistants, la plupart n'étant pas acido-résistants.

Nocardia bovis.

Pomme de terre glycinée. — Les colonies sont luisantes, humides, blanc-grisâtre, difficilement émulsionnables et n'adhèrent pas au substratum. Dans un cas, après 4 mois 1/2, la culture a commencé à s'autolyser et est devenue rougeâtre.

Largementensemencée, la culture donne une couche luisante, boueuse, légèrement ridée et contenant quelques colonies d'aspect mûriforme.

Gélose de Sabouraud. — Même aspect que sur pomme de terre glycinée.

Gélose ordinaire. — Les petites colonies sont d'aspect lisse, difficilement émulsionnables, rondes et brun-jaunâtre. Les grandes colonies sont luisantes et ridées, la partie centrale se développe plus en hauteur. La culture adhérerait au substratum dans 2 cas sur 3.

Bouillon glyciné. — La culture se développe au fond en flocons neigeux ; le liquide reste limpide.

Milieu de Sauton. — Cette souche ne pousse pas bien sur le milieu de Sauton. La *gélatine* et le *sérum coagulé* ne sont pas liquéfiés.

Nous attirons l'attention sur la conclusion de Puntoni (13), qui a montré la pluralité des types de l'*Actinomyces bovis*.

Examinés au microscope, les filaments sont longs, granu-

leux et ramifiés, les filaments fins se fragmentent assez souvent à leur extrémité en éléments arrondis, gram-positifs. Les spores sont aussi isolées ou groupées par deux ou en chaînettes.

Streptothrix gaiginskii.

Pomme de terre glycinée. — La couche est luisante, humide, fine, à bords irréguliers, couleur chocolat et pénètre à l'intérieur du milieu. La pomme de terre et le bouillon glyciné se colorent à mesure que la croissance se poursuit.

Bouillon ordinaire. — Croissance nulle ou très faible sous forme de petits grumeaux.

Gélose ordinaire. — Croissance faible en couche translucide et plissée.

Gélose de Sabouraud. — Les colonies ont une surface mamelonnée, à bords irréguliers, elles sont luisantes, brun-jaunâtre, de dimensions variables. Finalement, le milieu de culture devient brun.

Milieu de Læwenstein. — La culture a les mêmes caractères que sur les autres milieux de culture et tout d'abord n'adhère pas au substratum. Quand onensemence largement, le milieu de culture prend une couleur chocolat et finalement se liquéfie.

Milieu de Sauton et Bouillon glyciné. — Une émulsion de cette soucheensemencée ne donne aucun développement en milieu de Sauton, mais un trouble en bouillon glyciné.

La *gélatine* et le *sérum coagulé* ne sont pas liquéfiés.

En examinant au microscope, on trouve dans le milieu de Læwenstein des formes longues, filamenteuses et assez épaisses. Les frottis de culture sur pomme de terre glycinée montrent des formes en microcoques et des arthrospores à membrane nette.

Streptothrix de Thomoff.

Pomme de terre glycinée. — La culture forme une couche sèche, plissée, brun-jaunâtre, non-adhérente et couverte, par endroits, d'une poussière blanchâtre.

Les frottis de cette culture montrent des formes bacillaires non-acido-résistantes. Dans la culture faite sur le milieu de Söhngen, on trouve des formes diplococcoïdes et bacillaires prenant le Ziehl, et des formes filamenteuses devenant violacées.

Nocardia madurae.

Pomme de terre glycinée. — La culture forme une couche luisante, ridée, non-adhérente et de couleur blanc-jaunâtre. Sur quelques points plus ou moins étendus, elle devient rouge.

Gélose ordinaire. — Les colonies sont fortement adhérentes, blanches, rondes, luisantes comme des perles ; les bords sont irréguliers dans certains cas.

Gélose de Sabouraud. — L'aspect est le même que sur gélose ordinaire.

La *gélatine* est liquéfiée mais non le *sérum coagulé*.

Dans les frottis, on trouve des filaments longs, fins, ramifiés, parfois granuleux, de largeur irrégulière, produisant quelquefois, à l'extrémité, une chaînette de cocci.

Streptothrix de Laporte.

Pomme de terre glycinée. — La culture est sèche, plissée, rouge-jaunâtre et légèrement adhérente.

Milieu de Læwenstein. — Parfois la culture, de même aspect que la précédente, est couverte d'une poussière crayeuse.

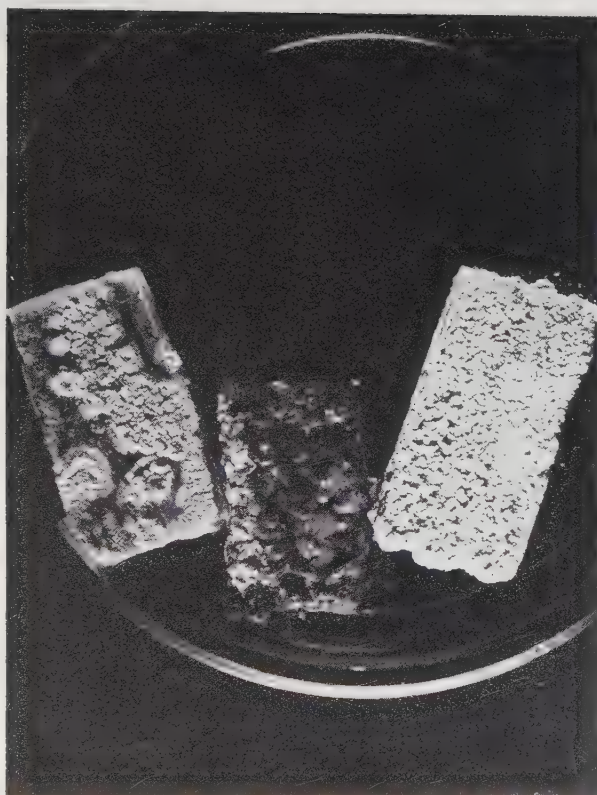
Gélose ordinaire. — La culture est parfois adhérente au substratum.

Dans les frottis, les formes coccoïdes et bacillaires sont très abondantes et plus nombreuses que les filaments longs et ramifiés.

Streptothrix A 21-22.

Cette souche pousse abondamment à 50°.

Pomme de terre glycinée. — La culture donne une



A21-22 G 12 Laporte.

couche sèche, ridée, jaune-brunâtre et non-adhérente.

Gélose de Sabouraud. — Les colonies sont sèches, ridées, blanches ou blanc-jaunâtres, légèrement adhérentes, de dimensions variables, ressemblant à de la paille ou à du duvet, les bords ayant l'aspect de clous proéminents.

Gélose ordinaire. — Les colonies sont blanc-jaunâtres ou grises, non-adhérentes ou légèrement adhérentes, ressemblant à un anneau irrégulier central aux bords étalés comme les ailes d'un papillon.

Milieu de Læwenstein. — La culture se développe en produisant des colonies brun-jaunâtre ou rouge-brunâtre, ridées, pénétrant dans le milieu sous-jacent, qui prend la couleur des colonies et se liquéfie parfois après quelques semaines.

Le *sérum coagulé* et la *gélatine* ne sont pas liquéfiés.

A l'examen microscopique, les filaments ramifiés sont rares, les cocci prédominent. Les éléments acido-résistants se montrent peu nombreux.

G 12.

Pomme de terre glycinée. — La surface de la culture est luisante, à peine plissée, jaune-brunâtre, légèrement adhérente, couverte en partie d'une matière crayeuse. La culture s'autolyse finalement et devient marron foncé. Le liquide prend aussi la même couleur.

Gélose ordinaire. — La couche est non-adhérente, de même apparence que sur pomme de terre, mais de couleur grise.

La *gélatine*, le *sérum coagulé* et le *milieu de Læwenstein* sont liquéfiés.

Dans les frottis, les filaments sont épais, ramifiés, grampositifs, non acido-résistants, granuleux et de largeur irrégulière.

G₇ S.

Cette souche se rapproche de G 12, mais la couleur sur pomme de terre glycinée est blanc-grisâtre au lieu de

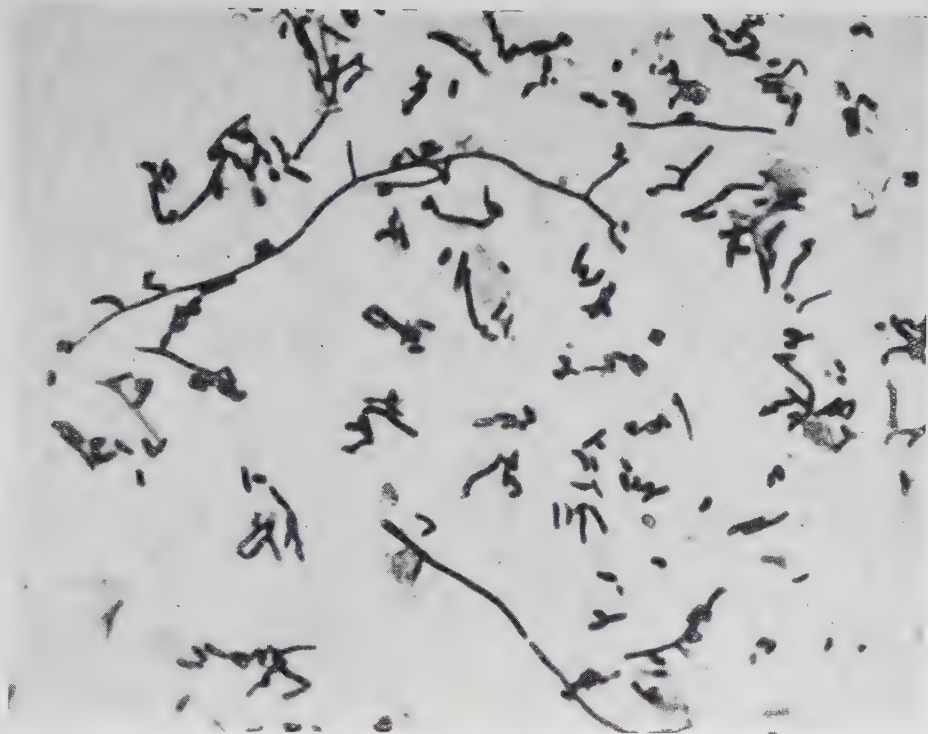
jaune-brunâtre. Dans les frottis, les cocci et les bacilles prédominent, les filaments longs étant rares.

Résumé des caractères cultureux et morphologiques. Conclusions.

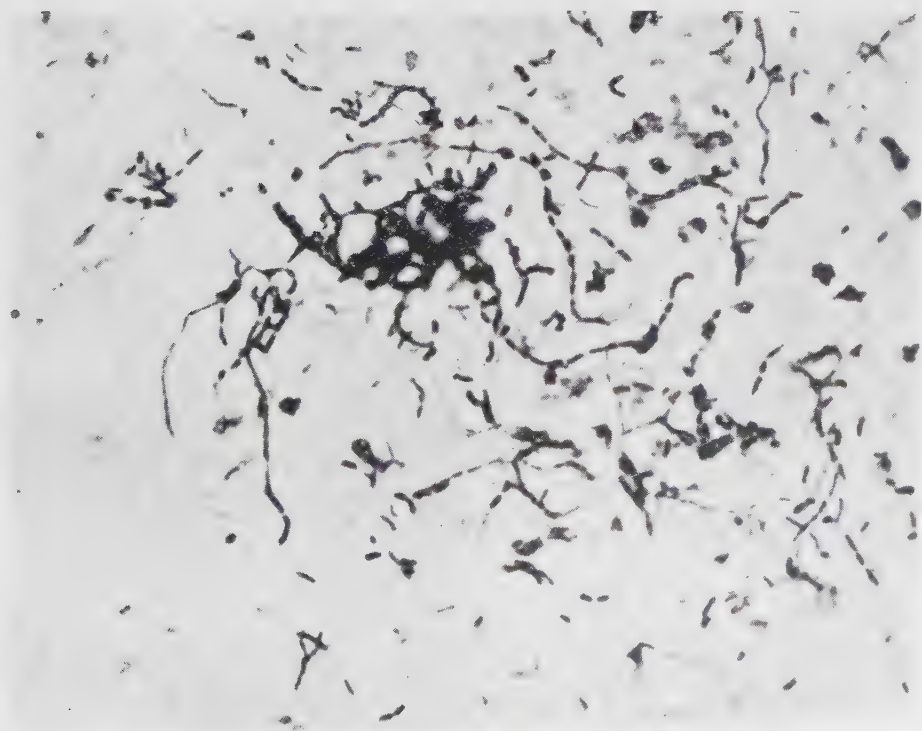
Les Streptothricées étudiées par nous présentaient les caractères suivants :

GRUPE I. — Les souches G 12, G₇S, 4519, *bovis* et *madurae* ont montré un développement compact, luisant, en couche adhérent parfois au substratum. Ces 5 souches dégagent une odeur de moisissure après une période plus ou moins longue. L'apparition précoce d'hyphes aériennes a été observée pour les souches G₇S, G 12 et 4519. Les souches *bovis* et *madurae* n'ont pas montré d'hyphes aériennes. En milieu liquide, les souches G₇S, G 12, *bovis* et *madurae* ont poussé en profondeur, la souche 4519 poussant en général d'abord en profondeur et très rarement en surface. La gélatine était liquéfiée par les souches G 12, G₇S, 4519 et *madurae* mais non par la souche *bovis*. G 12, G₇S et 4519 ont liquéfié le sérum coagulé ; G 12 et G₇S ont liquéfié aussi le milieu de Læwenstein. Les souches G 12, G₇S et 4519 produisent un pigment soluble, marron-foncé, sur pomme de terre glycinée. Pour les souches *bovis* et *madurae*, le liquide reste clair. Le glucose, le saccharose, le lévulose et la mannite ne sont fermentés par aucune de ces souches. Les souches G 12, G₇S, *bovis* et *madurae* ne sont pas acido-résistantes. La souche 4519 était d'abord faiblement acido-résistante, mais l'acido-résistance a disparu après des repiquages successifs.

GRUPE II. — Les souches *eppingeri*, 3258, A 21-22, Thomoff et Laporte ont donné des cultures friables, sans odeur, en général non adhérentes, sèches et plissées, des colonies isolées étant parfois luisantes. Toutes ces souches ont une couleur plus ou moins rougeâtre. Le pigment est en général insoluble dans le milieu liquide ; la souche de



Gaiginskii $\times 1800$



A21.22 $\times 1800$

Laporte a donné un pigment brun-rougeâtre en bouillon glyciné et jaune-brunâtre en milieu de Sauton après 14 semaines. Les hyphes aériennes sont à peine visibles ; elles dominaient dans le groupe I, chez les souches G₇S, G 12 et 4519. En milieu liquide, toutes ces souches poussent en surface et en profondeur sans troubler le liquide. Les souches *eppingeri*, A 21-22 et Thomoff ne liquéfient pas la gélatine et le sérum coagulé, la souche 3258 liquéfie seulement la gélatine. Le glucose, le saccharose, le lévulose et la mannite ne sont fermentés par aucune de ces souches. Aucune de ces souches n'est nettement acido-résistante, quelques bâtonnets et cocci seulement prennent parfois le Ziehl. Cultivés sur le milieu de Söhngen à base de paraffine, des filaments restent colorés par le Ziehl, mais, après dégraissage au xylol, ils perdent en général l'acido-résistance, quelques formes courtes seulement étant vraiment acido-résistantes.

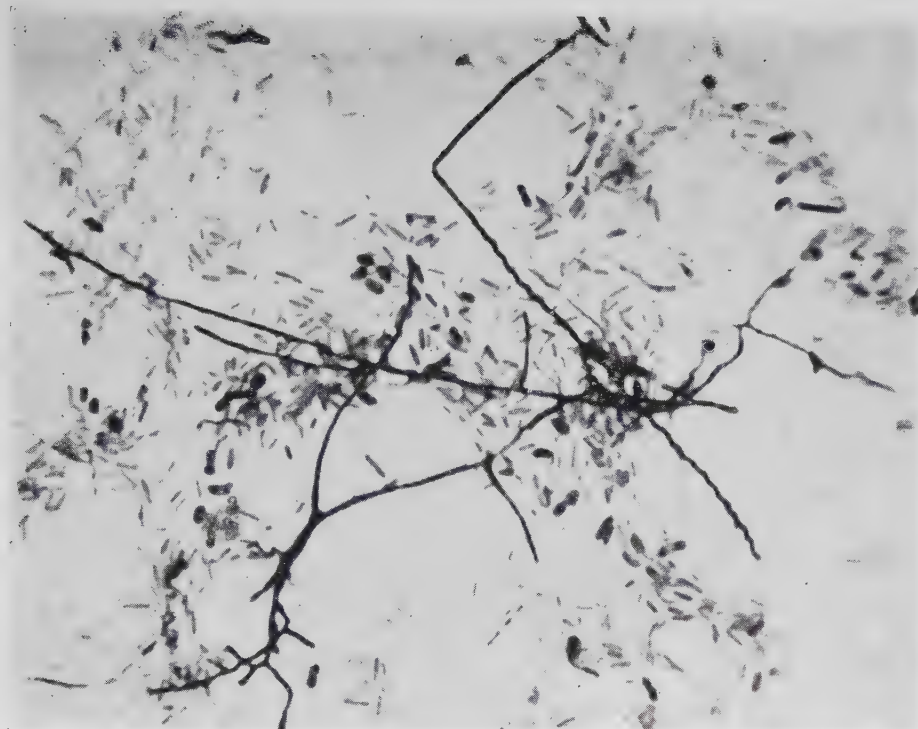
GROUPE III. — La souche *gaiginskii* donne une culture crémeuse, luisante, odorante et plus facilement émulsionnable que les autres. Cette souche pousse en bouillon glyciné en troublant le liquide. Elle ne donne ni voile en surface, ni hyphes aériennes. Le milieu de Lœwenstein est liquéfié, mais non la gélatine ou le sérum coagulé. Cette souche pousse bien sur le milieu de Lœwenstein mais non sur la gélatine ou le sérum coagulé. Au moment de l'isolement, elle était acido-résistante, mais l'acido-résistance a disparu à la longue.

Nous venons d'isoler deux souches d'aspect crémeux proches du *Streptothrix gaiginskii*, l'une de l'urine d'un cobaye, l'autre de la bile d'un autre cobaye. Ces souches ne peuvent être classées dans aucun des trois groupes décrits par Orskov.

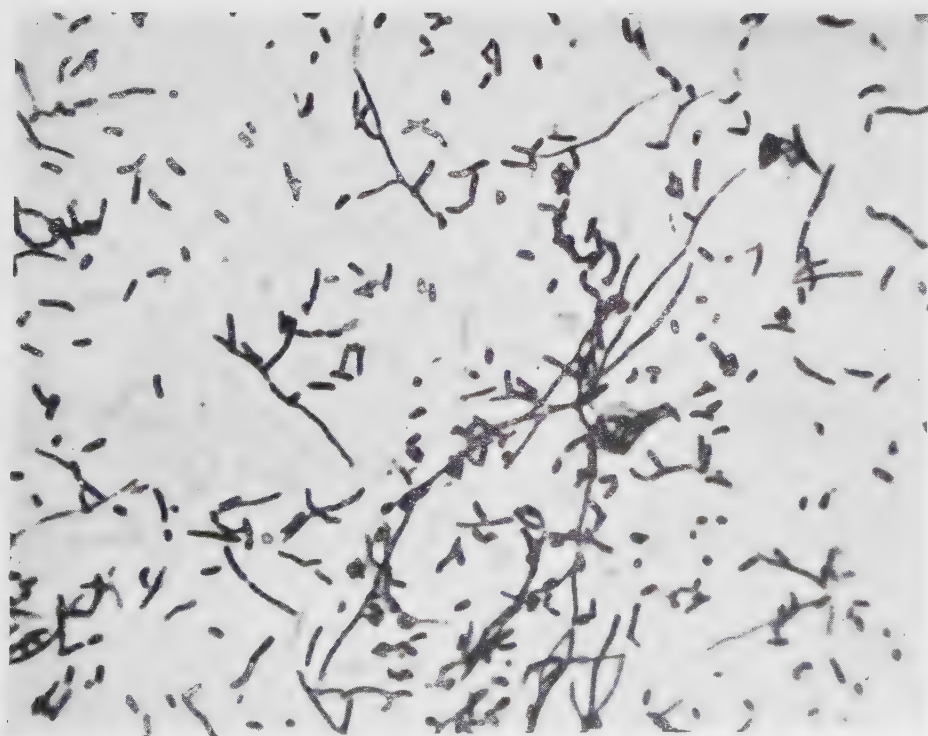
Les souches A 21-22, G 12, et G₇S isolées par nous et la souche de Laporte sont désignées par des noms provisoires, car nous ne savons pas si elles ont été déjà isolées ailleurs.

Nous avons basé notre description sur les travaux d'Orskov et Erikson, en insistant surtout sur la consistance des

cultures. Erikson a classé les souches 3258 et 4519 ensemble. En raison des différences nettes de leur consistance, de leur pouvoir protéolytique, etc., nous avons placé la souche 4519 dans le groupe I et 3258 dans le groupe II. Erikson n'a pas étudié les caractères culturaux des diverses souches sur la pomme de terre glycérinée, le milieu de Løwenstein, le bouillon glycérimé et le milieu de Sauton ; elle n'a pas mentionné les réactions de fermentation de sucres.



G12 x 1800



Laportea x 1800

Action de la chaleur sur les Streptothricées.

Orskov (6) et Erikson (7) ont décrit la résistance variable des arthrospores dans les divers groupes de Streptothricées, mais ils n'ont donné aucun détail sur ce point. C'est pourquoi nous avons complété leur étude en utilisant les souches dont nous disposions.

Des émulsions épaisses en eau physiologique de cultures ont été chauffées au bain-marie à 60° et 72° pendant 30 minutes et 60 minutes, puisensemencées sur gélose ordinaire. Une partie des émulsions a étéensemencée comme témoin.

Les expériences ont été répétées 2 ou 3 fois selon la même technique.

Certains résultats sont exposés dans le tableau ci-joint.

Les souches *eppingeri*, Thomoff et *madurae* ont été tuées par chauffage d'une heure à 60°, la souche 3258 n'a pas résisté à la même température pendant 30 minutes. Les souches A 21-22, 4519 et G 12 ont donné des résultats irréguliers, quelques éléments parfois restant vivants après une heure à 60°. Les souches *gaiginskii* et G₇S ont résisté à 60° pendant une heure, Laporte et *bovis* à 72° pendant une heure.

Nous n'avons pu séparer les spores des filaments par ce moyen. Les spores n'ont pas une résistance à la chaleur plus élevée que les filaments.

ACTION DE LA CHALEUR SUR LES STREPTOTHRICÉES.

Souche	Témoin	Durée du chauffage		
		60°, 30 min.	60°, 60 min.	72°, 60 min.
<i>eppingeri</i> ...	abond.	posit.	0	0
A 21-22	abond.	abond.	0 et posit.	0 et 1 col.
3258	abond.	0	0	0
4519	abond.		0 et 4 col.	0
Thomoff	posit.		0	0
<i>bovis</i>	abond.	abond.	abond.	abond.
<i>madurae</i>	abond.		0	0
<i>gaiginskii</i> ...	posit.	posit.	posit.	0
Laporte.....	abond.		posit.	abond.
G 12	abond.	abond.	0 et posit.	0
G ₇ S	abond.	abond.	abond. et posit.	0
		abond.....	abondant.	
		posit.....	positif (assez nombreux).	

Etude de la toxicité comparée de l'acide sulfurique et de l'acide acétique pour les Streptothricées.

Pour l'isolement des Streptothricées à partir de produits souillés par des germes banaux, Gaiginski (9), A. et R. Sartory, Meyer et Meyer (14), entre autres, ont mélangé les produits étudiés en parties égales avec de l'acide sulfurique de 8 à 15 p. 100 ; mais cette concentration d'acide peut être nocive pour certaines souches et empêcher totalement le développement. Saenz, Sadettin et Costil (15) ont montré que les acides sulfurique et acétique à des concentrations de 5 à 20 p. 100 exercent une action empêchante totale sur le développement des Streptothricées, mais ces expérimentateurs ont laissé les acides agir pendant au moins une demi-heure. Nous avons repris cette étude en utilisant une autre technique.

Des suspensions contenant 1 mgr. de germes par centimètre cube d'eau physiologique ont été mélangées en parties égales avec des concentrations différentes d'acide sulfurique et d'acide acétique ; 1 ou 2 gouttes de teinture de tournesol ont été ajoutées ensuite à chaque mélange. On neutralisa avec de la soude après des délais variables et on ajouta 5 cc. d'eau physiologique pour diluer l'acide ou l'alcali restant en cas de neutralisation incomplète. On semença chaque mélange sur 1 ou 2 tubes de milieu de culture convenable. Une partie de l'émulsion non traitée et diluée de la même façon fut utilisée comme témoin.

Les essais avec des souches différentes des Streptothricées ont donné les résultats suivants :

Streptothrix eppingeri.

L'acide acétique à 15 p. 100 s'est montré plus toxique que l'acide sulfurique ; cependant l'expérience répétée trois fois a donné des résultats très irréguliers. Le contact de 15 minutes avec l'acide sulfurique ; à 15 p. 100 a nettement empêché le développement. Le résultat d'une de ces expériences est exposé dans le tableau ci-contre.

Streptothrix de Thomoff.

Les résultats exposés dans le tableau sont irréguliers, néanmoins on peut conclure à la nocivité de l'acide acétique à 15 p. 100 par comparaison avec l'acide sulfurique au même taux.

Streptothrix 4519.

La même remarque s'applique à cette souche.

Streptothrix 3258.

L'acide sulfurique et l'acide acétique à 15 p. 100 ont tué ce *Streptothrix* en quelques secondes, ces acides même à 5 p. 100 ont tué d'une manière irrégulière la plupart des germes, en quelques secondes.

Streptothrix A 21-22.

L'acide sulfurique à 10 p. 100 s'est montré toxique, mais très irrégulièrement, tandis qu'aucune colonie n'était visible dans les émulsions où on avait ajouté l'acide acétique à 10 p. 100.

Nocardia bovis.

L'acide acétique et l'acide sulfurique à 10 p. 100 ont tué les formes filamenteuses en quelques secondes, mais des arthrospores ont résisté à cette action.

Streptothrix de Laporte.

L'acide acétique à 10 p. 100 a tué le Streptothrix en 15 minutes, mais l'acide sulfurique était moins toxique, des germes résistant à une demi-heure de contact. Cette action toxique s'est montrée très irrégulière.

Résumé et conclusions.

Les souches utilisées ont été difficilement émulsionnables, la présence de grumeaux a été responsable des résultats irréguliers.

L'acide acétique a été plus toxique pour les Streptothricées que l'acide sulfurique. Les souches *Nocardia bovis* et *Streptothrix* 3258 se sont montrées plus fragiles que les autres (*eppingeri*, Thomoff, 4519, A 21-22, Laporte). En raison de l'irrégularité des résultats, on ne peut pas isoler aisément les Streptothricées après traitement préalable par l'acide sulfurique de produits contenant des germes banaux.

TOXICITÉ DE L'ACIDE SULFURIQUE ET DE L'ACIDE ACÉTIQUE POUR LES STREPTOTHRICÉES.

Intervalles de temps en minutes	Eppingeri		Thomoff		4519	
	Acide sulfurique	Acide acétique	Acide sulfurique	Acide acétique	Acide sulfurique	Acide acétique
0	abond.	abond.	—	—	—	—
5	»	0	2	0		abond.
10		abond.	abond.	4	7	»
15	0	0	»	12	2	20
20	abond.	0	»	0	4	0
30	0 et abond.	0	0	0	0	
témoins	très abond.		très abond.			abond.

Intervalles de temps en minutes	A 21-22		Laporte	
	Acide sulfurique	Acide acétique	Acide sulfurique	Acide acétique
0	2	0		1
5	30	0		0
10			1	abond.
15	4	0	1	0
20	0	0	0	0
25	6			
30	abond.		2	
témoin	»		abond.	
	Abond.....		abondant.	

Etude du pH des cultures de certaines souches de Streptothricées.

Lors d'une étude des cultures de bacilles tuberculeux, nous avons constaté que les variations du pH dans les différents ballons sont régulières si ces ballons sontensemencés dans des conditions identiques. Deux souches morphologiquement pareilles donnant des réactions de pH différentes peuvent ainsi se différencier.

Nous avons fait une série d'expériences de même ordre sur des cultures de Streptothricées en suivant la méthode colorimétrique de Long et Major (16) : 0,001 p. 100 de phénol-sulphone-phthaléine fut ajouté à 50 cc. de milieu de Sauton contenu dans des ballons de verre neutre, dont le pH avait été ajusté, avec de la soude, à 7,2. Après stérilisation du Sauton, nous avons mis à flotter, à la surface de ce liquide, un fragment de voile des souches *Streptothrix eppingeri* et *Streptothrix* de Thomoff dans deux ballons pour chaque souche (à cette dose, l'indicateur employé ne diminue que faiblement le rendement de la culture). On a laissé les ballons dans l'étuve à 38°. La lecture du pH fut effectuée chaque semaine au moyen d'échelles colorimétriques contrôlées par la méthode élécrométrique.

Dans le cas du *Streptothrix* de Thomoff, le pH a baissé de 7,2 à 6,4 dans les trois premières semaines ; entre la 4^e et la 7^e semaine il s'est élevé à 7,3, mais à la fin de la 8^e semaine, il est descendu de nouveau à 5,6. La souche *Streptothrix eppingeri* a acidifié progressivement le milieu de culture de 7, 2 à 6,25 en 6 semaines, mais le pH 6,25 atteint à la fin de la 1^{re} semaine, est resté presque station-

naire pendant ces 6 semaines. Dans notre étude du pH de certaines souches lisses de bacilles tuberculeux (17), nous avons observé des résultats différents entre les ballons contenant l'indicateur et ceux sans indicateur. Nous avons alors répété ces expériences en employant des ballons sans indicateur, le pH étant déterminé par le comparateur de Hellige.

L'étude du pH de certaines souches de bacilles tuberculeux ensemencées sur le milieu de Sauton et le bouillon glycérimé nous a donné des résultats différents dans certains cas, aussi notre étude du pH des Streptothricées fut-elle faite dans des cultures sur ces deux milieux. Parmi les 10 souches utilisées (3258, Thomoff, *bovis*, *gaiginskii*, 4519, *madurae*, *eppingeri*, A 21-22, G 12 et Laporte), 5 se développent en voile en surface (3258, Thomoff, *eppingeri*, A 21-22 et Laporte); en général, les autres ne forment pas de voile et poussent plus ou moins bien en profondeur. Les souches donnant un voile ont été ensemencées à la surface du milieu de Sauton et du bouillon glycérimé, et les autres en profondeur. 2-3 ballons contenant du milieu de Sauton et 4-5 du bouillon glycérimé ont été utilisés pour chaque souche (ballons de 250 cc. du modèle courant du laboratoire contenant 125 cc. de milieu de culture ajusté à 7,2, avec de l'ammoniaque pour le milieu de Sauton et avec de la soude au même taux pour le bouillon glycérimé). Un ballon de chaque série a été utilisé pour la recherche du pH; le contenu des autres fut prélevé à de rares intervalles pour contrôler les résultats. Toutes ces cultures ont été effectuées à 38°. Il était possible d'ouvrir plusieurs fois les ballons contenant le milieu de Sauton, mais le bouillon glycérimé était contaminé par ces ouvertures répétées, en dépit des précautions de stérilité prises pendant le prélèvement du liquide pour la lecture du pH. La contamination par des bacilles banaux était généralement révélée par un trouble uniforme; en cas de doute, l'examen microscopique et cultural a toujours été effectué. Lors de résultats contradictoires, les mêmes essais ont été répétés 3-4 fois, les autres une fois.

Dans une étude du pH de certaines souches appartenant à un type de bacilles acido-résistants décrit par Saenz (18) et Schaefer (19), nous avons signalé l'effet, sur le pH, de quantités variables du milieu de culture commencé avec la même quantité de bacilles. Un certain nombre des petits ballons contenant 50 cc. du milieu de Sauton au lieu de 125 cc. ont étéensemencés avec des souches diverses en même temps.

Le tableau ci-après résume les résultats d'une des expériences.

Streptothrix 3258.

Le milieu de Sauton a été légèrement acidifié au commencement, mais le résultat final après 10 semaines a été une forte alcalinité, le repiquage a donné une culture positive après 9 semaines. Le bouillon glyciné a été progressivement acidifié dans deux expériences, mais dans les deux autres l'acidification initiale a été suivie par une alcalinisation finale. Dans un cas on a atteint le pH 8,2 en 9 semaines, mais dans l'autre seulement 7,6 dans le même temps, pourtant il s'est élevé à 8,4 après 15 semaines. Le repiquage après 10 semaines d'un ballon au pH 5,2 a donné une culture négative.

Streptothrix de Thomoff.

La courbe du pH en milieu de Sauton a évolué vers l'alcalinité entre 7,7 et 8,0 pendant les 2 ou 3 premières semaines, ensuite elle est descendue jusqu'à 5,8 dans les grands ballons et à 4,6 dans les petits ballons ; l'indicateur ajouté au milieu de culture a modifié cette courbe. Les résultats ont été variables dans le bouillon glyciné, une alcalinité plus ou moins progressive a été observée dans deux cas et les variations du pH n'étaient pas appréciables dans la troisième expérience.

Nocardia bovis.

La croissance dans le milieu de Sauton a été très faible, une légère acidification initiale a été suivie d'une alcalinité de 7,4 ; le repiquage effectué après 7 semaines a donné une culture négative. Le bouillon glyciné a été favorable à la culture de cette souche, la courbe du pH est descendue jusqu'à 6,0 en 7 semaines.

Streptothrix gaigninskii.

Le pH dans le milieu de Sauton a atteint 7,5 dans la première semaine et est resté presque stationnaire pendant 8 semaines. Le bouillon glyciné a été finalement acidifié jusqu'à 6,0 dans deux cas et alcalinisé jusqu'à 7,8 dans un autre. Le repiquage de cette souche à partir du milieu de culture alcalin a donné une culture positive.

Streptothrix 4519.

Le milieu de Sauton et le bouillon glyciné ont été progressivement acidifiés. Ces résultats ont été confirmés par la répétition des mêmes essais deux autres fois.

Streptothrix madurae.

Le milieu de Sauton n'étant pas favorable pour la culture de cette souche, la glycérine a été remplacée par 4 p. 100 de glucose. La culture dans ce milieu ainsi modifié a été assez abondante. Le pH a baissé de 7,2 à 5,6 en 10 semaines. Le bouillon glyciné a mieux convenu pour la culture que le milieu de Sauton modifié, la courbe du pH est descendue à 6,8 dans un cas et n'a pas changé appréciablement dans l'autre. Le liquide prélevé dans un tube de pomme de terre + bouillon glyciné, 9 semaines après l'ensemencement, a révélé le pH 6,0.

Streptothrix eppingeri.

Le milieu de Sauton contenu soit dans des petits ballons, soit dans des grands ballons a été progressivement acidifié. Dans un cas, un fragment de voile épais ensemencé en surface n'a pas poussé, mais le pH a baissé de 7,2 à 6,9 en une semaine et est resté au même taux pendant trois semaines. L'indicateur ajouté au milieu de culture a empêché nettement l'abaissement du pH. La courbe du pH dans le bouillon glyciné est restée à 7,4 pendant 5 semaines, ensuite elle a évolué vers l'acidité pendant 3 semaines, la réaction finale étant 6,6 dans un cas et 7,0 dans l'autre. Dans le bouillon ordinaire, le pH a été 7,5 9 semaines après l'ensemencement.

LES VARIATIONS HEBDOMADAIRES DU PH DES STREPTOTHRICÉES DANS LES MILIEUX DE SAUTON ET LE BOUILLON GLYCÉRINÉ.

Souches	Milieu de culture	Semaines											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14
Thomoff	Sauton	7,6	8,0	8,0	6,0	6,0	6,0		6,0	5,8	5,8		
	b-glyc.	7,5	7,4	7,4	7,4	7,2	7,4	7,2	8,0	8,0	8,2		
<i>bovis</i>	Sauton	7,0	7,0	6,7	7,0	7,2	7,5	7,4					
	b-glyc.	7,0	6,8	6,7	6,8	6,8	6,0						
<i>gaiginskii</i>	Sauton	7,5	7,5	7,4			7,4	7,6					
	b-glyc.	7,0						7,3	6,0	6,0	6,3		
	»									7,8	7,8		
4519	Sauton	7,0	6,6	6,0	6,1	6,6	4,7	6,0	6,0	6,0	6,0		
	b-glyc.	7,6	6,0	6,7	6,6		6,7	6,7	6,7	6,7	6,0		
3258	Sauton	7,4	6,8	6,7	6,7	7,1	7,4	7,5	8,5	8,7	8,6		
	b-glyc.	7,2	7,2	6,9	6,2	6,2	6,7	7,4	7,8	8,2			
A 21-22	Sauton	5,4		5,0			4,6	4,9			3,3		
	b-glyc.	7,2		8,2			8,6	8,6					
	»						6,1						
G 12	Sauton				7,2	7,2	7,6	8,4			8,4		
	b-glyc.				7,4	7,6	6,9	6,8			6,6		
Laporte	Sauton		7,8		8,0	7,6			6,2		6,2		
	»					8,4			7,4		7,0	6,0	
<i>maduræ</i>	b-glyc.		8,2		8,2	8,1			7,7		7,5	7,3	7,0
	Sauton		6,8		6,5	6,1	5,9				5,6		
	b-glyc.	7,0	7,0	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8		6,8		
	»	7,0			7,0	7,3	7,3						
<i>eppingeri</i>	Sauton	6,2	5,3	5,4	5,7	5,1	5,1	5,1	4,9	3,0	2,9		
	b-glyc.	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	6,7	6,7	6,6	6,6	6,6	7,0	

Streptothrix A 21-22.

Le milieu de Sauton fut progressivement acidifié jusqu'à 3,0 après 10 semaines, mais le bouillon glycérimé fut alcalinisé dans un cas et acidifié dans l'autre.

Streptothrix G 12.

Le milieu de Sauton fut progressivement acidifié, mais le bouillon glycérimé a montré une légère alcalinisation initiale suivie d'une réaction acide.

Streptothrix Laporte.

Le milieu de Sauton ayant subi une alcalinisation initiale est devenu fortement acide à la fin de 14 semaines ; pour le bouillon glycérimé, une alcalinité initiale a été suivie d'une réaction à 7,0 après 14 semaines.

En raison de ces résultats irréguliers, les variations du pH des cultures ne peuvent être utilisées ni pour la différenciation de diverses souches, ni pour leur classification.

Propriétés pathogènes des Streptothricées.

Avant de commencer l'étude de propriétés allergisantes des Streptothricées, la connaissance de la virulence de ces souches nous a paru importante. En outre, nous avons fait une étude plus étendue du mode d'infection par ces germes.

Action pathogène du *Streptothrix eppingeri* chez le cobaye et le rat blanc.

Au moment de l'isolement, cette Streptothricée était pathogène, mais après plusieurs repiquages sur les milieux de cultures, sa virulence a considérablement diminué.

Nous en avons inoculé 30 mgr. en suspension dans 1 cc. d'eau physiologique à des cobayes par voie sous-cutanée (2) et par voie péritonéale (2). Un cobaye infecté par voie péritonéale a été sacrifié après 18 jours. Rien d'anormal n'a été observé dans le péritoine. Chez un des cobayes infectés par voie sous-cutanée, un abcès était décelable à l'endroit de l'inoculation. Nous avons essayé d'augmenter la virulence par passage successifs sur ces animaux considérés comme sensibles. Dès le deuxième passage par voie sous-cutanée ou péritonéale, les streptothricées ont diminué ou perdu complètement leur virulence.

Dans une autre expérience, nous avons inoculé 100 mgr. à deux cobayes par voie péritonéale. Un cobaye sacrifié après 48 heures a présenté une congestion des vaisseaux et une infiltration purulente de l'épiploon. Les streptothricées étaient rares dans les frottis. Chez le deuxième cobaye mort de pneumonie, nous avons observé des lésions de péritonite.

Wolff et Israël ayant réussi à reproduire l'infection chez les animaux par l'inoculation de Streptothricées en gélose, nous avons mélangé, en parties égales, une solution à 5/1.000^e de gélose dans l'eau physiologique et 50 mgr. de cette Streptothricée en émulsion et inoculé le mélange à deux cobayes par voie péritonéale. Chez un cobaye ainsi inoculé, on observa des lésions de péritonite fibrineuse et une infiltration de l'épiploon en 72 heures. L'inoculation du broyage de ces lésions et des organes abdominaux (rate, foie, ganglions sous-lombaires) par voie péritonéale à d'autres cobayes n'a donné que des lésions minimales ou pas de lésions. Le nombre des germes diminue nettement dès le 4^e jour.

Les essais d'augmentation de virulence par passages (voie sous-cutanée ou voie péritonéale) ayant échoué, nous avons essayé la voie testiculaire. Une inflammation légère s'est produite dans 2 cas, mais la culture du testicule inoculé, effectuée après 48 heures et 72 heures, a donné des résultats négatifs.

Nakayama (8) et Matheson (3) ont réussi à produire des lésions d'actinomyose chez les animaux, par l'inoculation répétée d'une souche pathogène, mais Matheson (3) n'a pas eu de résultats positifs avec des Streptothricées saprophytes. Nous avons inoculé à 4 cobayes 50 mgr. de cette souche par voie péritonéale; après 10 semaines les animaux ont été surinfectés par 40 mgr. de la même souche par voie sous-cutanée. Un cobaye neuf a été inoculé en même temps comme témoin. Après 9 jours, le témoin a présenté un abcès, des ganglions inguinaux tuméfiés et quelques streptothricées dans les frottis; mais chez le cobaye surinfecté, il s'était formé un gros abcès. Après 4 mois, les ganglions inguinaux étaient encore tuméfiés et congestionnés.

Dans une autre série d'expériences, nous avons inoculé de 30 à 50 mgr. de Streptothricées chez des cobayes par voie sous-cutanée, toujours au même endroit, à des intervalles de 12 semaines et 6 semaines; le même phénomène (abcès volumineux) s'est produit à la troisième inoculation.

Nous avons étudié la même réaction dans une autre série d'expériences par inoculation dans le péritoine et dans le

testicule. Des cobayes ont été inoculés par voie péritonéale ou testiculaire et surinfectés 5 semaines après avec la même souche. Un cobaye inoculé avec 8 mgr. par voie testiculaire a été surinfecté par l'inoculation dans le testicule homologue et hétérologue. Après 24 heures, le testicule homologue est devenu hémorragique avec un foyer de nécrose contenant un petit abcès ; par contre, le testicule hétérologue n'a pas eu des lésions marquées. Le deuxième cobaye primo-infecté de la même manière et surinfecté dans le testicule opposé a présenté une tuméfaction sans autres lésions. Un cobaye primo-infecté par voie testiculaire est mort 12 jours après l'inoculation ; le testicule présentait un petit abcès contenant quelques streptothricées.

Essais d'infection par voie veineuse.

Nous avons inoculé 30 mgr. par voie veineuse à trois cobayes. Un cobaye sacrifié 5 jours après a présenté des foyers de congestion et quelques abcès dans les reins contenant l'agent infectieux, les deux autres cobayes, observés pendant plusieurs mois, sont restés apparemment normaux.

Inoculation par voie dermique.

4 mgr. de culture mis en suspension dans 0 cc. 1 d'eau physiologique et inoculés par voie dermique à 2 cobayes, ont donné une papule œdémateuse de 1 cm. à 1,5 cm. de diamètre (une nécrotique), le maximum étant atteint vers la 30^e heure.

R. Laporte (20) a montré que « l'inoculation intradermique d'un germe vivant et virulent à des cobayes qui reçoivent simultanément une injection péritonéale de filtrat de culture de bacille typhique, provoque une réaction nécrotique de la peau pour une dose qui ne produit, chez les témoins ne recevant pas de typhotoxine, qu'une réaction inflammatoire fugace ». Nous avons pensé trouver dans ce

phénomène un moyen d'éprouver la virulence d'une souche.

Quatre cobayes furent inoculés en deux endroits différents par voie dermique avec 0 cc. 2 d'une suspension de *Streptothrix* en eau physiologique contenant : a) 1 mgr. de germes par centimètre cube ; b) 20 mgr. de germes par centimètre cube. En même temps que l'inoculation intradermique, 3 de ces cobayes reçurent une injection intrapéritonéale de filtrat de bacille typhique très aimablement mis à notre disposition par R. Laporte (un cobaye recevant 1 cc. de filtrat, le deuxième 2 cc. et le troisième 4 cc.). Aucun ne présenta de tache nécrotique, comme cela s'observe chez les animaux inoculés avec des bacilles vivants et virulents appartenant aux divers groupes, sauf les *Mycobacterium*. L'inoculation de la toxine en même temps dans la peau au lieu de l'inoculation des *Streptothricées* n'a pas donné de lésions appréciables.

Les cultures des organes de ces cobayes effectuées 24 heures et 72 heures après, ont donné des résultats négatifs avec les ganglions satellites, le sang et la rate, les streptothricées se trouvant seulement à l'endroit de l'inoculation. Après 26 jours, la lésion de la peau a donné une culture négative.

Action pathogène chez le rat blanc.

Trois rats blancs ont été inoculés par voie sous-cutanée avec 50 mgr. de cette souche. Ils ont présenté un abcès local avec ou sans invasion des ganglions satellites ; les ganglions atteints étaient légèrement tuméfiés.

Pouvoir pathogène du *Streptothrix* de Thomoff.

40 mgr. de ce *Streptothrix* ont été inoculés par voie péritonéale chez 3 cobayes ; après 14 jours on trouve une infiltration purulente légère ; la présence de quelques streptothricées était démontrable par la culture ; mais après 17 et 21 jours aucune lésion macroscopique ne fut décelable.

L'ensemencement des ganglions et de l'épiploon a donné des résultats négatifs.

Dans une autre expérience, 4 cobayes ont été sensibilisés par l'inoculation de 35 mgr. de microbes par voie péritonéale ; la surinfection par la même voie a été effectuée 25 jours après par l'inoculation de la même dose. 26 jours après la surinfection, un cobaye a présenté des adhérences péritonéales enfermant un petit abcès. Chez un autre cobaye, les lésions de péritonite ont disparu après 9 semaines, mais on trouva encore dans le péritoine de la matière mucoïde probablement formée de débris de streptothricées et de leucocytes.

Les cobayes inoculés par voie sous-cutanée avec 50 mgr. n'ont présenté aucune lésion locale 12 et 18 jours après l'infection.

Pouvoir pathogène du *Streptothrix eppingeri* 3258.

Une dose de 30 mgr. inoculée par voie sous-cutanée a produit une induration et une hémorragie locales, les ganglions tuméfiés ayant été enrobés dans cette masse. Le ganglion sous-lombaire correspondant a été trouvé légèrement grossi et hémorragique. Après 12 jours, les lésions locales ont presque complètement disparu, les streptothricées se trouvaient rarement dans la culture des ganglions atteints.

Pouvoir pathogène du *Streptothrix eppingeri* 4519.

30 mgr. inoculés chez un cobaye par voie sous-cutanée ont donné après 5 jours des ganglions inguinaux tuméfiés et caséeux, mais rien d'anormal après 6 semaines. Chez les autres cobayes, une inoculation de 50 mgr. par voie sous-cutanée suivie d'une nouvelle inoculation de 50 mgr. par la même voie a donné le même tableau après 5 semaines. Les ganglions restaient tuméfiés et contenaient des streptothricées, même après 6 semaines.

Pouvoir pathogène du *Streptothrix madurae*.

Chez 3 cobayes inoculés avec 30 mgr. par voie péritonéale et 6 mgr. dans la région plantaire, rien d'anormal n'a apparu ; un cobaye inoculé avec 90 mgr. par voie péritonéale et 6 mgr. dans la région plantaire est mort de maladie intercurrente après deux mois. Dans la région plantaire, une hémorragie s'était produite et les ganglions inguinaux correspondants étaient légèrement tuméfiés et congestionnés ; des streptothricées étaient visibles dans les frottis.

L'inoculation intradermique de 2 mgr. de cette souche en suspension dans 0 cc. 1 de l'eau physiologique a donné en 24 heures des papules de dimensions variables de 0,6 à 1,5 cm. Chez des cobayes sensibilisés depuis 4 mois, des réactions n'ont pas atteint des dimensions plus étendues.

Pouvoir pathogène du *Streptothrix A 21-22*.

30 mgr. inoculés par voie sous-cutanée ont produit un abcès local et tuméfaction des ganglions inguinaux chez des cobayes examinés après 3 et 15 jours. Rien d'anormal n'a été observé après 5 semaines.

Pouvoir pathogène du *Streptothrix de Laporte*.

20 mgr. inoculés par voie sous-cutanée ont donné un abcès local chez un cobaye sacrifié après 13 jours.

En ce qui concerne les Streptothricées, *bovis*, *gaiginskii* et G 12, 20 à 30 mgr. inoculés par voie sous-cutanée aux cobayes n'ont produit aucune lésion appréciable.

Résumé et conclusions.

Toutes les souches en étude se sont montrées peu virulentes ou avirulentes pour le cobaye. L'inoculation, même de doses massives, n'a pas produit de lésions généralisées.

Certaines souches (*eppingeri*, Thomoff, 3258, 4519, A 21-22, Laporte) inoculées à des cobayes par voie sous-cutanée ou péritonéale aux doses de 20 à 100 mgr. ont donné des lésions locales disparaissant dans quelques jours. Le rat blanc s'est comporté comme le cobaye à l'égard de *Streptothrix eppingeri*.

Certaines souches (*bovis*, *gaiginskii* et G 12) inoculées au cobaye par voie sous-cutanée à la dose de 20 à 30 mgr. se sont montrées inoffensives.

L'inoculation du *Streptothrix eppingeri* par voie veineuse au cobaye a donné des foyers de congestion et quelques abcès dans les reins contenant l'agent infectieux, mais la mort de ces animaux n'est pas survenue.

2 à 4 mgr. de souches *eppingeri* ou Thomoff inoculés par voie dermique ont donné en 24 heures des papules œdémateuses de 1 cm. à 1,5 cm. de diamètre, mais nous n'avons pas réussi à mettre en évidence la dispersion du *Streptothrix* dans les organes de cobaye.

En ce qui concerne le *Streptothrix madurae*, rien d'anormal n'est apparu par inoculation de 30 mgr., mais chez un cobaye infecté avec 90 mgr. par voie péritonéale et 6 mgr. dans la région plantaire, une hémorragie dans la région plantaire et une légère tuméfaction des ganglions inguinaux avec la présence de Streptothricées étaient décelables après 2 mois.

Les essais d'augmentation de virulence par passages successifs soit par voie sous-cutanée soit par voie péritonéale ont échoué.

Pour les souches *eppingeri*, Thomoff, et 4519, la surinfection de cobayes a abouti à la production de lésions plus intenses et durant plus longtemps que chez les cobayes primo-infectés.

Pouvoir allergisant des Streptothricées.

Dès 1903, von Pirquet avait émis l'hypothèse que les réactions des tuberculeux à la tuberculine, comme celles des sujets anaphylactisés au sérum et comme les réactions vaccinales précoces ou fausses vaccines étaient dues à un phénomène de sensibilisation auquel il donna le nom d'allergie.

Mais l'état allergique peut être déterminé par l'inoculation d'autres germes que les bacilles acido-résistants pathogènes ou saprophytes, comme les bacilles morveux, les Trichophyton et les Streptothricées. A. E. de Area Leao (21) a décrit des intra-dermo-réactions positives dans l'actinomycose, mais Matheson (3) utilisant *Actinomyces bovis* a observé les cuti-réactions chez des hommes normaux. Bretey (4) a observé chez les cobayes tuberculeux les intra-dermo-réactions positives à la streptothricine mais les cobayes sensibilisés avec les Streptothricées n'ont pas donné la réaction de Mantoux à la tuberculine. Cet auteur a éprouvé les cobayes expérimentés 6 semaines seulement après l'inoculation de 10 à 30 mgr. de Streptothricées par voie péritonéale. La période antéallergique est d'autant plus longue que les bacilles inoculés sont moins pathogènes. Etant donné la virulence faible ou la non virulence des Streptothricées, des doses plus fortes et des délais d'épreuves plus éloignés sont peut-être susceptibles de produire des réactions croisées à la tuberculine chez les cobayes sensibilisés avec des Streptothricées. Nous avons répété ces expériences.

Nous avons étudié tout d'abord : 1° Les réactions allergiques de la peau chez des cobayes sensibilisés avec des

Streptothricées par inoculation intradermique de l'extrait correspondant et de la tuberculine, et ensuite

2° Les réactions allergiques croisées de la peau à des streptothricines diverses.

3° Réactions allergiques des animaux tuberculeux à des streptothricines.

4° Réactions thermiques des animaux sensibles.

5° Réactions oculaires allergiques chez le lapin et le cobaye.

6° Action toxique de la streptothricine chez le cobaye tuberculeux (inoculation intracérébrale).

7° Inoculation intradermique de corps microbiens chez le cobaye tuberculeux (Phénomène de Koch).

8° Toxicité des Streptothricées par inoculation intrapéritonéale chez le cobaye tuberculeux (Phénomène de Bail).

Mode de préparation de la streptothricine.

Chaque souche étudiée a été ensemencée sur bouillon glycérimé et laissée à l'étuve à 38° pendant 30 jours. L'extrait a été préparé selon la technique suivie pour la préparation de la tuberculine brute (concentrée au dixième).

Les réactions intradermiques ont été effectuées en inoculant 0 cc. 1 de dilutions variables dans l'eau physiologique.

Propriétés allergisantes du *Streptothrix eppingeri*.

Les cobayes ont été inoculés avec *Nocardia eppingeri* et éprouvés de la manière suivante :

Trois cobayes reçurent une dose de 30 mgr., soit par voie sous-cutanée, soit par voie péritonéale. La tuberculine brute diluée au 1/10^e a donné 16 jours plus tard dans un cas seulement une papule rosée de 1 cm. de diamètre, le diamètre maximum était atteint entre la 24^e et la 30^e heure. 0 cc. 1 d'extrait de *Nocardia eppingeri* au 1/10^e essayé chez les mêmes cobayes injectés depuis 5 semaines a donné des papules rosées dans 2 cas sur 3.

Deux cobayes ont reçu 50 mgr. de culture en eau physiologique par voie péritonéale et deux autres 100 mgr. en suspension par la même voie ; après 16 jours l'extrait correspondant au dixième a donné des papules rosées de 1 cm. à 1,5 cm. de diamètre. Ces animaux ont reçu une autre dose de 50 mgr. contenue dans de l'eau physiologique, par voie sous-cutanée, après 12 semaines. L'intradermo-réaction répétée avec 0 cc. 1 d'eppingérine 3 semaines après la réinoculation a donné des papules de 2 cm. à 2,5 cm. de diamètre.

Dans une autre série d'expériences, 4 cobayes ont reçu 50 mgr. de *Streptothricées* par voie péritonéale ; après 3 semaines 0 cc. 1 d'eppingérine au 1/5^e a donné des papules rosées de 2 cm. à 2,5 cm. de diamètre dans 3 cas sur 4 (une nécrotique), le quatrième a montré une petite plaque indurée et rouge. L'épreuve intradermique répétée après 6 semaines avec 0 cc. 1 d'eppingérine au 1/10^e a donné des papules du même genre de 2 cm. de diamètre dans 2 cas sur 3 et une réaction négative ; le quatrième cobaye était mort de maladie intercurrente. Après 9 semaines, l'intradermo-réaction répétée avec l'eppingérine au 1/5^e a donné des papules (1 sur 3 et 1 sur 1,5 cm. de diamètre), le troisième animal n'a pas réagi.

4 mgr. de *N. eppingeri* vivants contenus dans 0 cc. 1 d'eau physiologique ont été inoculés par voie dermique à 4 cobayes sensibilisés et à 2 cobayes neufs. Les cobayes neufs ont montré des papules, parfois nécrotiques, de 1 cm. à 1,5 cm. de diamètre après 24 heures, tandis que les cobayes allergiques ont donné des papules nécrotiques de 1,5 cm. à 3 cm. de diamètre.

Par inoculation de doses massives du *Streptothrix eppingeri*, l'allergie de la peau à la tuberculine et à la streptothricine a été décelable à partir de 16 jours après l'infection.

Propriétés allergisantes du *Streptothrix* de Thomoff.

Quatre cobayes ayant reçu une dose de 35 mgr. par voie péritonéale chacun, l'épreuve d'allergie a été faite après

23 jours par l'inoculation dermique d'extrait dilué au 1/5^e en eau physiologique : une papule nécrotique de 2 cm. de diamètre a apparu dans un cas, les trois autres ont montré soit une infiltration légère, soit aucune réaction appréciable. Ces cobayes ont été surinfectés de la même manière après 25 jours. L'épreuve intradermique faite 6 semaines après la première inoculation avec 0 cc. 1 de l'extrait correspondant au 1/10^e, a permis de déceler une papule rosée de 2,5 cm. de diamètre, atteignant son acmé en 30 heures, chez le même cobaye réagissant avant, les autres restant négatifs. La réaction tuberculinique faite après 7 jours a donné des résultats négatifs, mais après 6 mois 1/2 une papule de 1 cm. de diamètre atteignant son maximum en 30 heures a apparu chez un cobaye (l'extrait homologue a donné à ce moment une papule de même dimension). L'intradermo-tuberculinisation répétée après 7 mois 1/2 a donné une papule de 1,5 cm. de diamètre. Mais après 9 mois 1/2 la tuberculine brute même au 1/5^e a donné une papule de 1 cm., l'extrait correspondant au 1/5^e donnant une papule de 0,7 cm. de diamètre dans le même temps.

Dans une autre série d'expériences, 50 mgr. ont été inoculés chez 3 cobayes par voie sous-cutanée. La réaction tuberculinique faite avec 0 cc. 1 de la tuberculine brute au 1/10^e a donné les résultats suivants :

Après 3 semaines, la réaction tuberculinique était négative ; chez un cobaye, l'extrait correspondant a donné une papule de 0,6 cm. de diamètre, les deux autres cobayes n'ont pas réagi.

Après 8 semaines, 1 négatif, 2^e ; 6 mm. nodule, 3^e ; 1 cm. nodule.

Après 4 mois, papules de 1,5 cm. et 2 cm. de diamètre, une petite nécrose centrale dans un cas.

Après 5 mois, papules de 2 cm. et 2,5 cm. de diamètre, avec une petite nécrose centrale dans un cas ; l'extrait homologue au 1/5^e a donné des papules de 1 cm. et 2,5 cm. de diamètre.

Après 7 mois, la tuberculine brute même au 1/5^e a donné des papules de 1 cm. et 1,2 cm. de diamètre, l'extrait cor-

respondant donnant dans le même temps les papules de 1,2 cm. de diamètre.

Bretey (4) en injectant des quantités variant entre 10 à 30 mgr. n'a pas observé de résultats positifs avec la tuberculine ou avec l'extrait homologue 6 semaines après l'infection. En augmentant la dose et en faisant des réactions après une période plus éloignée, nous avons obtenu des résultats positifs. Ces réactions diminuent appréciablement après 48 heures d'épreuve et peuvent être facilement différenciées des réactions tuberculiniques données par les cobayes tuberculeux.

Action du Streptothrix vivant sur les cobayes allergiques.

Trois cobayes sensibilisés (de 15 jours à 3 mois auparavant) avec le *Streptothrix* de Thomoff ont été éprouvés par l'inoculation dermique de 2 mgr. de Streptothricées contenus dans 0 cc. 1 d'eau physiologique. Après 24 heures, on a obtenu des papules de 1 cm. à 2 cm., un cobaye neuf donnant une papule de 1,5 cm. de diamètre.

Pouvoir allergisant du *Streptothrix eppingeri* 3258.

Un cobaye infecté depuis 5 semaines avec 30 mgr. de Streptothricées n'a pas réagi à l'inoculation intradermique de tuberculine ou d'extrait 4519 au 1/5^e.

Deux cobayes inoculés avec 50 mgr. par voie sous-cutanée et surinfectés avec 35 mgr. par la même voie après un mois, n'ont pas réagi à la tuberculine au 1/10^e, 5 mois après la primo-infection, mais à ce moment un cobaye a donné une papule de 1 cm. de diamètre à l'extrait correspondant au 1/5^e ; le même cobaye a réagi à la tuberculine au 1/10^e après 6 mois en donnant une papule de 1 cm. de diamètre. Après 8 mois, la réponse intradermique à la tuberculine diluée au 1/5^e a été de même dimension.

Un autre cobaye inoculé avec 30 mgr. par voie sous-cutanée n'a réagi à la tuberculine qu'à partir de 3 mois 1/2 en donnant une papule de 6 mm. de diamètre qui atteint 1,5 cm. après 5 mois 1/2 et 2 cm. après 6 mois 1/2 ; l'extrait homologue au 1/5^e donna une papule de 1,5 cm. de diamètre après 5 mois 1/2.

Pouvoir allergisant du *Streptothrix eppingeri* n° 4519.

Une émulsion contenant 100 mgr. de Streptothricées en eau physiologique a été inoculée par voie sous-cutanée. L'intradermo-tuberculation faite après 3 et 5 mois a donné une papule de 1,5 cm. de diamètre, l'extrait correspondant au 1/5^e donnant à 5 mois une papule de 2 cm. de diamètre. Après 6 mois, la tuberculine a produit une papule de 2,5 cm. de diamètre atteignant son acmé en 30 heures. Mais après 8 mois, la tuberculine au 1/5^e a donné une papule de 1,5 cm. de diamètre avec une petite nécrose centrale.

Pouvoir allergisant du *Streptothrix madurae*.

30 mgr. de Streptothricées en suspension dans de l'eau physiologique ont été inoculés par voie péritonéale. Les réactions à l'intradermo-tuberculation ont atteint de 1 cm. à 1,5 cm. 5 mois 1/2 après l'infection et de 1,5 à 2 cm. après 8 mois 1/2. L'extrait correspondant dilué au 1/5^e donna des papules de 1,5 cm. de diamètre 7 mois 1/2 après l'infection. Mais 11 mois après l'infection la tuberculine et l'extrait correspondant au 1/5^e ont donné des papules de 1 cm. à 1,5 cm. de diamètre chez 2 cobayes.

Dans un autre groupe de 2 cobayes inoculés avec 30 mgr. par voie sous-cutanée, la tuberculine a donné après 2 mois soit des réactions négatives, soit des papules de 6 mm. de diamètre. Les réactions ont atteint un diamètre de 1,5 cm. à 2 cm. après une période de 5 mois, l'extrait correspondant au 1/5^e donnant après 4 mois 1/2 des papules de

1,5 cm. de diamètre. Mais après 7 mois, la sensibilité était appréciablement diminuée, la tuberculine au 1/5^e donnant des papules de 0 cm. 5 de diamètre. Le résultat a été le même avec l'extrait correspondant au 1/5^e.

Pouvoir allergisant du *Nocardia bovis*.

30 mgr. ont été inoculés par voie sous-cutanée chez 3 cobayes. L'intradermo-tuberculation pratiquée après 3 mois 1/2 a donné des papules rosées de 2 cm. de diamètre dans 2 cas sur 3.

Pouvoir allergisant du *Nocardia gaiginskii*.

30 mgr. ont été inoculés par voie sous-cutanée chez des cobayes. Dans un cas la réaction dermique à la tuberculine a donné des papules de 0,8 cm. au 4^e mois de l'infection et de 1,5 cm. au 6^e mois. Différents extraits (A 21, 3258, *eppingeri* et 4519) au 1/5^e ont donné des papules de 0,6 cm. de diamètre au 7^e mois. Après 8 mois 1/2, la tuberculine au 1/5^e a donné une papule de 1 cm. de diamètre, mais les divers extraits des Streptothricées (Thomoff, *madurae*, 3258) n'ont produit aucune réaction appréciable.

Pouvoir allergisant du *Streptothrix* G 12.

Huit semaines après l'inoculation par voie sous-cutanée de 20 mgr. de Streptothricées, l'intradermo-tuberculation avec la tuberculine au 1/10^e a donné des papules de 0,6 cm. à 1 cm. de diamètre chez 2 cobayes. 4 mois après l'infection, la tuberculine au 1/5^e a produit des papules de 1 cm. de diamètre chez les mêmes cobayes.

Pouvoir allergisant du *Streptothrix* de Laporte.

20 mgr. ont été inoculés par voie sous-cutanée chez 2 cobayes. La réaction tuberculinique effectuée après 8 se-

maines a donné 30 heures après des papules de 1 cm. a 1,5 cm. de diamètre (nécrose centrale dans un cas). Après 4 mois, la tuberculine au 1/5^e a donné des papules de 1 cm. à 1,2 cm. de diamètre.

* * *

Il ressort de ces expériences que les cobayes sensibilisés avec des Streptothricées deviennent hypersensibles à l'extrait correspondant et à la tuberculine ; l'allergie ne se manifestant que plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'injection préparante. La courbe de l'hypersensibilité s'élève lentement ; elle atteint son intensité maximum entre le 5^e et le 8^e mois, reste ensuite stationnaire pendant plusieurs semaines, puis décroît lentement entre le 7^e et le 11^e mois. Il existe des différences individuelles dans le degré d'allergie chez les cobayes sensibilisés vis-à-vis de l'extrait correspondant ou de la tuberculine.

Réactions allergiques croisées de la peau aux streptothricines.

Dans les expériences précédentes, les cobayes ont réagi, en général, de la même façon à l'extrait correspondant et à la tuberculine. Nous avons essayé de différencier nos souches diverses par les réactions allergiques croisées de la peau à des Streptothricines.

Nous avons inoculé à des cobayes de 30 à 110 mgr. de Streptothricées et éprouvé ces animaux par des extraits homologues et hétérologues dilués au 1/5^e, à la dose de 0 cc. 1.

Un certain nombre de résultats sont résumés dans le tableau ci-joint.

Les cobayes n'ont pas réagi d'une façon régulière, et il est évident que, d'après ce tableau, on ne peut pas différencier des souches par l'épreuve intradermique. Les bacilles tuberculeux des mammifères n'ont pu être différenciés par l'épreuve des réactions allergiques croisées. Chez les cobayes neufs, nous n'avons pas observé de réactions

à la tuberculine ou à la streptothricine, mais des cobayes inoculés avec des produits suspects non-virulents et séjournant dans des cages pendant des semaines ont parfois donné des réactions de la peau à la tuberculine ou à la streptothricine. En général, un petit épaissement de la peau a été observé atteignant quelquefois une dimension de 0,7 cm. à 1 cm.

Réactions allergiques des animaux tuberculeux aux streptothricines.

Les cobayes sensibilisés avec des Streptothricées ont réagi à l'intradermo-tuberculation. Il était intéressant de savoir si l'inverse se produit aussi.

Des cobayes tuberculeux ont été inoculés soit avec des bacilles tuberculeux de mammifères, soit avec des bacilles aviaires aux doses de $1/100.000^e$ de mgr. à $1/10^e$ de mgr., 1 à 6 mois auparavant ; des extraits de Streptothricées ont été essayés à différentes dilutions (0 cc. 1 au $1/10^e$ et au $1/5^e$).

Streptothricine Thomoff $1/10^e$, 11 cobayes, 7 réactions positives (5 papules de 1,5 cm., 1 papule de 2 cm., 1 papule de 0 cm. 8 de diamètre, papules rosées ou blanchâtres, dont une nécrotique), pour les 4 autres, aucune réaction ou de très petites papules. 16 autres cobayes inoculés soit avec des bacilles de mammifères, soit avec des bacilles aviaires n'ont pas donné de résultats positifs à la streptothricine.

Streptothricine Thomoff $1/5^e$, 7 cobayes d'une autre série ; 6 réactions positives (papules de 0,8 à 2 cm. de diamètre).

Streptothricine 3258- $1/10^e$, 10 cobayes, 5 réactions positives (papules rosées ou blanchâtres de 1,5 à 2 cm. de diamètre). $1/5^e$, 9 cobayes d'une autre série, 7 réactions positives (papules de 0,6 à 1 cm. de diamètre).

Streptothricine 4519 $1/10^e$, 10 cobayes, 4 réactions positives (papules des 0,6 cm. à 1,5 cm. de diamètre). $1/5^e$, 9 cobayes d'une autre série, 7 réactions positives (papules de 0,6 à 1 cm. de diamètre), les deux autres ont donné des papules très petites.

RÉACTIONS ALLERGIQUES CROISÉES DE LA PEAU AUX STREPTOTHRICINES.

Souche	Délais d'épreuve Semaines	Nombre de cobayes	Résultats en cm. d'inoculations d'extraits différents					
			Epp.	Th.	Mad.	3258	4519	A 21
<i>eppingeri</i>	3	3	2-2,5	0				
		1	0	0				
	16	2	2-3			0		
		2	2-3			1,5-2		
Thomoff	3	1	1	2				
		3	0	0				
	9	2				0	0	
	28	1		1		1	1	
	34	1	0,5	0,8	0,6	1		
	38	1		0,7	0,6	0,9		
	18	2	1-1	1-2,5				1-1,5
	28	2		1,2	1,3	1-1,2		
3258	22	1				1,5	2	1
	27	1	0	0,6		0,6	0	
	32	1		1,1	1,4			
4519	21	1			2,5	2	2	
	27	1	1,1	1,2	1,1		1,2	
	32	1		1,5	1,3	1		
<i>madurae</i>	17	2			1,5	0,8	0,8	
	24	1	1,0	1,0	1,1		1,2	
	28	1		0,3	0,5	0,3		
	31	2			1,5	1	1	
	38	2	1,5		1	1	1,2	
	44	2	1-1,5		1-1,5	0,5-1		
A 21-22	9	1	0	0				0
	16	1				0,6	0,5	0,7
G 12	5	2				0	0	0-08
	12	2	1	0,7		1-1,7	1-1,3	
	20	2		1		0,7-1		
Laporte	5	2				0-1	0-06	1
	12	2	0	0-07	0,6	05-08		
	20			07-1,1	1	09-1,1		
Témoins	12	3	0-1,2	04-05		0-05	0-0,6	0

Streptothricine eppingeri 1/10^e, 16 cobayes, 13 réactions positives (papules de 0,6 cm. à 3 cm. de diamètre, dont 3 nécrotiques), dans un cas considéré comme négatif, une petite hémorragie a apparue. 11 cobayes inoculés avec des bacilles aviaires ont donné soit de très petits nodules, soit des réactions négatives.

Streptothricine A 21-22 1/5^e, 16 cobayes, 16 réactions positives (papules de 1 cm. à 1,5 cm. de diamètre, dont 3 nécrotiques).

Les petits nodules de 0,2-0,5 cm. de diamètre ont été considérés comme négatifs, la partie nécrotique n'a jamais dépassé la grosseur d'une tête d'épingle.

Ces expériences montrent que les cobayes tuberculeux réagissent, en général, à la streptothricine mais plus faiblement qu'à la tuberculine.

Réactions thermiques des animaux sensibilisés.

L'étude des réactions locales des animaux sensibilisés a permis de constater que la sensibilité locale des tuberculeux n'est pas étroitement limitée à la tuberculine. En ce que concerne la sensibilité générale, d'après Irimescu (22), les paratuberculines du bacille de la fléole, du bacille pisciaire et du bacille de l'orvet injectées à des cobayes tuberculeux, à la dose de 0 cc. 25 au minimum, déclenchent, à partir de la troisième heure, une réaction thermique supérieure à 1°. Selon A. Boquet (41) les lapins sensibilisés par une injection intraveineuse de 60 à 80 mgr. de bacilles de l'entérite hypertrophiante réagissent, par une hyperthermie qui dépasse 1° vers la 5^e heure, à l'injection de 0 cc. 1 à 0 cc. 5 de johnine ou d'une dose égale de tuberculine. Chez les lapins tuberculisés depuis 2 mois, l'injection de 0 cc. 5 à 0 cc. 7 de cet extrait est suivie d'une réaction thermique de 0,5° à 0,7°, avec 0 cc. 7 l'hyperthermie atteint 1,7° à la 5^e heure. Nous avons recherché le même fait en utilisant des streptothricines et des animaux sensibilisés soit avec des bacilles tuberculeux, soit avec des Streptothricées.

Des lapins ont été préparés par l'inoculation de bacilles tuberculeux : *a)* morts, *b)* biliés, *c)* peu virulents et *d)* avirulents. Les détails des doses et les délais d'infection se trouvent aussi dans notre note antérieure (23) publiée avec C. Ajo. En voici le résumé :

Bacilles bovins morts : Chez 4 lapins qui avaient reçu, tous les 2 jours, 6 ou 7 injections intraveineuses de 2 mgr. de culture âgée de 2 mois, en milieu de Sauton, tuée par chauffage d'une heure à 120°, après 12 à 20 semaines la réaction thermique a été positive dans 2 cas sur 4 (1 cc. de tuberculine brute diluée au 1/20^e injectée par voie veineuse).

Bacille bovin bilié (1/100^e mgr. par voie veineuse chez deux lapins), après 5 semaines la réaction thermique à la tuberculine a été positive.

Bacilles aviaires peu virulents et avirulents, 6 lapins inoculés avec 1/100^e de mgr. et 1/10^e de mgr. de trois souches différentes de bacilles aviaires peu virulents ont été éprouvés 7 semaines après : la réaction thermique à la tuberculine fut trouvée positive chez les trois lapins inoculés avec 1/10^e de mgr., chez ceux qui avaient reçu 1/100^e de mgr., la réaction thermique se montra positive dans 2 cas sur 3.

Souche aviaire avirulente, 3 lapins inoculés avec 1/10^e de mgr. et 1 mgr. par voie veineuse furent éprouvés après 14 semaines : la réaction thermique à la tuberculine fut positive dans 3 cas.

Chez 10 lapins donnant une réaction thermique à la tuberculine, nous avons inoculé par voie veineuse, 1 cc. de streptothricine diluée au 1/20^e. 4 lapins ont été éprouvés avec la streptothricine *eppingeri*, 2 ont donné des réactions positives. Parmi les 6 lapins injectés avec la streptothricine Thomoff, 2 ont donné une élévation de température supérieure à 0,8° ; dans un cas la température baisse de 0,6° en 6 heures ; les autres cas présentant une élévation de température inférieure à 0,8° ont été considérés comme négatifs.

Treize cobayes tuberculisés depuis 3 à 10 semaines avec 1/10^e de mgr. de bacilles tuberculeux des mammifères ont

reçu par voie péritonéale 1 cc. au 1/20^e de tuberculine brute. 8 cobayes ont montré une baisse de température de 0,6° à 5,6° en 7 heures, 4 cobayes ont subi une élévation de température supérieure à 1°. Chez le 13^e cobaye, la température s'est élevée de 0,8° en 3 heures. 6 cobayes sont morts en quelques heures.

Chez les autres cobayes tuberculisés 3 à 8 semaines auparavant, nous avons injecté 1 cc. au 1/10^e de streptothricine *eppingeri* par voie péritonéale. La température s'est élevée chez 4 cobayes de 1,1° à 1,9° à partir de 3 heures après l'inoculation ; dans 2 cas une baisse de 0,4° à 0,9° a été observée, le septième cobaye eut une température constante. Chez un autre cobaye tuberculeux cachectique, 1 cc. de la tuberculine au 1/10^e a produit une baisse de température de 39° à 35,2° en 4 heures ; le cobaye est mort le lendemain matin.

Dix cobayes sont sensibilisés par inoculation de 30 à 50 mgr. de Streptothricées. 9 semaines à 31 semaines plus tard 1 cc. à 1/20^e de streptothricine injecté par voie péritonéale a produit chez ces animaux une élévation de température de 0,9° à 1,6° dans 6 cas. Dans un cas, la température a baissé de 0,5° ; 3 autres cas qui présentaient une hyperthermie inférieure de 0,9° ont été considérés comme négatifs. Dans ces expériences, les streptothricines hétérologues ont donné les mêmes résultats que les homologues.

Aucun de ces cobayes éprouvés par l'injection par voie péritonéale avec 1 cc. de tuberculine brute au 1/20^e n'a donné une hausse de température supérieure de 0,9° ; dans 2 cas une baisse initiale de température de 1° à 1,2° a été observée.

Seize cobayes ont été tuberculisés par des bacilles tuberculeux des mammifères et aviaires aux doses de 1/20.000^e de mgr. à 1/10^e de mgr. 5 à 17 semaines plus tard, l'inoculation intrapéritonéale de 1 cc. au 1/20^e de streptothricine et de tuberculine brute a donné les résultats suivants : Seize cobayes : 4 négatifs à la streptothricine et à la tuberculine, 3 positifs pour la tuberculine et négatifs pour la

streptothricine, 4 positifs pour la tuberculine et aussi pour la streptothricine, 5 négatifs pour la tuberculine mais positifs pour la streptothricine.

Il est intéressant de signaler que 5 cobayes tuberculeux n'ont pas réagi à la tuberculine mais à la streptothricine ; dans 2 autres cas, c'est l'inverse qui s'est produit. Un cobaye neuf a donné une hyperthermie de $1,7^{\circ}$ 7 heures après l'inoculation de la tuberculine, mais ce cobaye était atteint de péritonite intercurrente.

Huit cobayes tuberculisés depuis 5 à 9 semaines ont reçu 4 cc. de streptothricine au $1/5^e$ par voie sous-cutanée. Une réaction thermique s'est produite chez 7 cobayes, le 8^e cobaye montrant une élévation de $0,7^{\circ}$. En aucun cas la mort de l'animal ne s'est produite.

Cette étude des réactions thermiques a montré que les animaux allergiques, surtout les cobayes, ne réagissent pas d'une façon régulière vis-à-vis d'extraits correspondants ou hétérologues. Avec C. Ajo (23) nous avons observé que les lapins ne peuvent pas être employés pour la recherche de l'allergie par voie dermique. Les réactions thermiques à la streptothricine ont donné 4 résultats positifs sur 10 chez les lapins allergiques à la tuberculine.

Les cobayes se sont montrés impropres à l'étude de l'allergie par les réactions thermiques. 1 cc. au $1/20^e$ de tuberculine injecté par voie péritonéale a amené la mort de 6 cobayes sur 13 cobayes tuberculeux, tandis que 4 cc. de streptothricine au $1/5^e$ injectés par voie sous-cutanée se sont montrés inoffensifs chez 8 cobayes tuberculeux.

Réaction oculaire allergique chez le lapin tuberculeux.

Nous avons décrit avec C. Ajo (23) une réaction oculaire allergique par l'injection de tuberculine brute diluée dans la chambre antérieure de l'œil du lapin tuberculeux. Arloing (24), instillant de la tuberculine sur la conjonctive oculaire d'animaux immunisés activement contre diverses

toxines microbiennes, celles des bacilles diphtérique, tétanique ou typhique, par exemple, rapporte qu'il a obtenu une ophthalmo-réaction positive, plus ou moins intense. Calmette et Guérin (25) ont constaté une sensibilité particulière à la tuberculine chez les lapins récemment infectés par voie veineuse avec du bacille typhique, mais la rougeur conjonctivale a été inconstante et ne présentait pas la couleur spéciale lie de vin.

En vue d'étudier ces réactions non-spécifiques à la tuberculine chez des animaux sensibles, nous avons fait une étude plus approfondie de la réaction oculaire chez des lapins. 13 lapins traités par des bacilles morts ou injectés avec des bacilles biliés, peu virulents ou avirulents ont été utilisés dans ces expériences. Les réactions oculaires ont été effectuées presque en même temps que les réactions thermiques, les détails des doses et les délais d'infection sont rapportés dans le paragraphe où nous traitons des réactions thermiques. 14 jours après l'épreuve tuberculinique oculaire, la streptothricine au 1/10^e a été injectée dans la chambre antérieure d'un œil, du bouillon Martin glycériné, sous le même volume et à la même dilution que la streptothricine a été injecté dans l'autre œil. 5 lapins ont reçu la streptothricine dans le même œil qui avait réagi à la tuberculine 14 jours auparavant ; dans 3 cas on n'observa qu'une congestion conjonctivale et du larmoiement, mais dans deux autres ces symptômes s'accompagnèrent d'opacité de la cornée avec production d'un exsudat blanc grisâtre. Chez les 6 autres lapins injectés avec du bouillon glycériné dans l'œil homologue, il se produisit des réactions de même genre. Dans 8 cas, l'injection de la streptothricine dans l'œil qui avait seulement subi une injection de bouillon glycériné et dilué n'a donné aucune réaction dans 3 cas ; une congestion et du larmoiement dans 4 cas (réaction légère) et dans 1 cas seulement une réaction oculaire nette accompagnée d'opacité de la cornée : le bouillon glycériné a produit une réaction légère dans 1 cas sur 2.

Etant donné le réveil des ophtalmo-réactions antérieures produit par une nouvelle injection de bouillon glycériné ou

de streptothricine, chez des animaux ayant déjà été éprouvés, l'étude des réactions oculaires données par la streptothricine chez les animaux tuberculeux, inoculés dans les yeux auparavant, n'a pu être réalisée. C'est pourquoi nous avons injecté pour la première fois chez 6 lapins (inoculés par voie trachéale avec un millionième à un dix-millionième de mgr. de bacille tuberculeux bovin, 8 semaines auparavant) la streptothricine au 1/10^e dans la chambre antérieure. 5 cas ont donné des résultats négatifs, un seul cas a montré une congestion de la sclérotique avec opacité de la cornée ; 3 lapins neufs inoculés comme témoins ont également donné des résultats négatifs. Les lapins sensibles ont été injectés 5 jours après avec de la tuberculine au 1/10^e dans l'œil ayant reçu auparavant du bouillon glycérimé, tous (6 cas) ont donné des réactions nettes à la tuberculine. Le lapin réagissant auparavant à la streptothricine a donné une réaction très marquée accompagnée d'exophtalmie et de myosis.

En ce qui concerne les animaux inoculés avec des bacilles n'ayant aucun rapport avec les bacilles tuberculeux ou les Streptothricées, nous avons observé les résultats suivants :

Un lapin a reçu 10 mgr. de *B. coli* par voie veineuse, la réaction oculaire à la tuberculine pratiquée après 3 jours a donné des résultats négatifs.

Un lapin a été inoculé trois fois avec 20 mgr. de *B. subtilis* par voie veineuse à 4 ou 5 jours d'intervalle. Trois jours après la dernière inoculation, l'épreuve oculaire à la tuberculine a donné une congestion avec opacité de la cornée, mais le bouillon glycérimé inoculé dans l'œil opposé a également donné à peu près le même résultat.

Un lapin a reçu 20 mgr. de *B. coli* par voie veineuse 4 jours auparavant, la streptothricine Thomoff au 1/10^e a provoqué une congestion conjonctivale avec opacité de la cornée ; par contre la streptothricine *eppingeri* dans l'œil opposé a donné un résultat négatif. Un autre lapin inoculé avec 10 mgr. de *B. coli* par voie veineuse 18 heures auparavant a donné une congestion conjonctivale plus marquée avec la streptothricine *eppingeri* qu'avec la

streptothricine Thomoff. Le troisième lapin ayant reçu 10 mgr. de *B. coli* par voie veineuse 6 heures après l'inoculation oculaire de la streptothricine *eppingeri* a montré une congestion nette et du larmoiement ; l'œil opposé donna une réaction négative au bouillon glyciné.

Le nombre d'expériences d'allergie non-spécifique chez les animaux inoculés soit avec *B. coli*, soit *B. subtilis* n'est pas assez grand pour tirer des conclusions, mais vraisemblablement il s'agit du même phénomène que celui décrit par Paul Bordet (26) et Jules Freund (27).

Ophthalgo-réaction chez le cobaye.

L'instillation de la streptothricine non-diluée dans l'œil de cobayes inoculés soit avec des Streptothricées, soit avec des bacilles tuberculeux a donné des résultats négatifs. En présence des faibles réactions produites chez des cobayes tuberculeux par l'injection intradermique de streptothricine nous avons éprouvé des cobayes tuberculeux afin d'être sûr de la sensibilité oculaire des cobayes vis-à-vis de la tuberculine. L'instillation d'une goutte de tuberculine brute dans un œil et de bouillon glyciné concentré dans l'œil opposé chez 38 cobayes tuberculeux a donné soit une réaction négative, soit une rougeur conjonctivale égale dans les deux yeux.

Ces expériences montrent que la réaction oculaire allergique chez le lapin tuberculeux peut être réveillée par la réinjection de bouillon glyciné. Les lapins tuberculeux révèlent très rarement une allergie locale à la streptothricine. Le phénomène d'hétéro-allergie a été décelable irrégulièrement chez les lapins inoculés soit avec le *B. coli*, soit avec le *B. subtilis*. Les ophthalgo-réactions à la tuberculine chez les cobayes tuberculeux n'ont donné aucun résultat probant.

Sensibilité du cerveau des cobayes tuberculeux à la streptothricine.

Calmette (28) a constaté que la méthode de titrage de la tuberculine brute par l'inoculation intracérébrale ne peut pas être employée, car la glycérine, la peptone et les impuretés que celle-ci renferme possèdent, pour les cellules nerveuses, une toxicité propre qui ne permet plus d'apprécier les effets toxiques dus à la tuberculine seule. D'autre part, Neufeld a montré que ce procédé n'est pas spécifique, car l'inoculation intracérébrale des précipités alcooliques de bouillon glyciné pur produit les mêmes effets.

Nous avons repris ces études surtout du point de vue de l'allergie non-spécifique. Après épilation et badigeonnage à la teinture d'iode de la peau de la partie antérieure de la tête des cobayes, on incise la peau et le crâne est trépané stérilement, avec un foret, sur un point correspondant à peu près au milieu d'une ligne qui rejoindrait la commissure postérieure des deux yeux (un peu latéralement pour éviter d'ouvrir le sinus longitudinal supérieur). On enfonce perpendiculairement l'aiguille de la seringue dans la masse cérébrale de l'un ou de l'autre hémisphère, sur une profondeur de 3 à 4 mm. et on injecte 0 cc. 1 de la streptothricine *eppingeri* au 1/10^e. La plaie d'opération est fermée soigneusement. L'inoculation cérébrale d'extrait *eppingeri* s'est montrée toxique pour le cerveau de cobaye tuberculeux ou sain. Sur 4 cobayes sains, 2 ont succombé en moins de 24 heures et 3 sur 4 des cobayes tuberculeux ont trouvé la mort, le quatrième étant malade le lendemain matin. Le pouvoir toxique du bouillon glyciné a été éprouvé : 0 cc. 1 au 1/10^e a amené la mort de 4 cobayes sains sur 5 ; 0 cc. 1 au 1/50^e de 1 cobaye sain sur 4 ; 0 cc. 2 au 1/100^e se sont montrés inoffensifs pour 5 cobayes tuberculeux (inoculés avec 1/20.000^e de mgr. d'une souche humaine 5 mois auparavant). Par contre la même dose à la même dilution (0 cc. 2 au 1/100^e) de streptothricine A 21-

22 a produit la mort de 2 cobayes tuberculeux sur 4, les 2 survivants étant bien malades (inoculés avec une souche bovine de 1/1.000^e à 1/100^e de mgr. 7 semaines auparavant). Des 3 cobayes sains éprouvés en même temps aucun n'a succombé. 7 cobayes tuberculeux (inoculés avec 1/20.000^e de mgr. par voie sous-cutanée 5 mois auparavant avec une souche humaine) ont donné une mortalité de 2 sur 7.

Ces expériences démontrent que le bouillon glycérimé est toxique pour le cerveau de cobayes, mais par dilution convenable, il est possible de différencier l'action du bouillon glycérimé et de la streptothricine, celle-ci possédant une certaine toxicité pour les cobayes tuberculeux.

Inoculation dermique de corps microbiens (Phénomène de Koch).

Des corps microbiens de *Streptothrix eppingeri*, *Streptothrix* 3258 et de bacille tuberculeux humain « test » tués à l'autoclave, séchés, broyés et mis en suspension dans de l'eau physiologique, ont été inoculés par voie intradermique à des cobayes qui avaient reçu ces mêmes Streptothricées et à des cobayes tuberculeux. La dose était de 1 mgr. (pesé à l'état sec) contenu dans 0 cc. 1.

a) Cobayes sensibilisés avec le *Streptothrix eppingeri*, 3 papules de 1 cm. environ de diamètre aux tests, 3258, et *eppingeri*.

b) Cobayes inoculés avec le *Streptothrix* 3258, 2 ; 3258 ; papules de 1,5 à 2 cm., test ; papules de 0,8 à 1 cm., *eppingeri* ; 1 cm. à 1,5 cm. de diamètre.

c) Cobayes tuberculeux inoculés de 5 à 7 semaines auparavant avec le bacille bovin, 3 ; corps bacillaires test ; papules de 3 à 5 cm. (nécrose centrale nette) 3258 ; réaction faible à 1 cm., *eppingeri* ; réaction faible à 1 cm. (petite nécrose centrale).

Par inoculation de 1 mgr. de corps bacillaires, nous n'avons pas réussi à reproduire le phénomène de Koch chez les cobayes tuberculeux avec les Streptothricées,

tandis que les bacilles tuberculeux inoculés comme témoins ont donné des résultats positifs. Par contre les bacilles tuberculeux morts inoculés chez des cobayes sensibilisés par des *Streptothricées* ont donné presque les mêmes résultats que les bacilles homologues.

Nous avons répété ces expériences en employant 4 mgr. au lieu de 1 mgr. de corps bacillaires contenus dans 0 cc. 2 d'eau physiologique.

a) Cobayes tuberculeux inoculés 9 semaines auparavant avec un millionième de mgr. de bacille bovin, 5 cobayes éprouvés par des corps bacillaires *eppingeri* : papules de 0,8 à 1 cm. dans 4 cas comme chez 2 cobayes normaux, une réaction positive (nécrose de 4 mm. au centre d'une papule de 2 cm. de diamètre). Corps bacillaires test ; papules de 1,3 à 3,5 cm. de diamètre au lieu de 1,5 cm. de diamètre chez deux cobayes normaux.

b) Cobayes tuberculeux inoculés 5 semaines auparavant avec 5 mgr. d'une souche humaine, 4 cobayes, éprouvés avec des corps microbiens d'*eppingeri* ; 4 réactions positives (nécrose de 5 à 7 mm. de diamètre au centre des papules de 1 à 1,5 cm. de diamètre) ; corps microbiens test : 4 réactions positives, papules de 2,5 à 3,5 cm. de diamètre ayant une nécrose centrale nette.

On peut conclure que les *Streptothricées* donnent le phénomène de Koch chez les cobayes tuberculeux, mais la dose à employer doit être plus forte que celle de bacille tuberculeux.

Inoculation intrapéritonéale de *Streptothricées* (Phénomène de Bail).

Quinze cobayes tuberculeux (infectés soit avec des bacilles de mammifères, soit avec des bacilles aviaires) ont été inoculés par voie péritonéale avec 100 mgr. de *Streptothricées* vivants. Ils n'ont présenté aucune réaction appréciable. Chez des cobayes sacrifiés nous avons observé les mêmes lésions que chez les cobayes neufs inoculés comme témoins.

300 mgr. de Streptothricées pesés en l'état sec ont été émulsionnés dans 10 cc. d'eau physiologique et inoculés par voie péritonéale à 8 cobayes tuberculeux. 2 cobayes sont morts après 48 heures seulement, présentant un épanchement séreux dans la plèvre et dans le péritoine ; les 2 cobayes neufs sont restés apparemment normaux. Ces résultats doivent être tenus pour négatifs.

Résumé et conclusions.

Ces expériences démontrent la présence d'un antigène commun aux bacilles tuberculeux et aux Streptothricées. Cette conclusion est basée sur les faits suivants :

1. Les cobayes sensibilisés avec des Streptothricées ont réagi à l'injection dermique de tuberculine et de streptothricine, les réactions étant presque de la même intensité, en général, à l'extrait correspondant ou hétérologue et à la tuberculine.

2. Les cobayes tuberculeux ont réagi à l'injection dermique de streptothricine, mais plus faiblement qu'à la tuberculine.

3. Les cobayes et les lapins sensibles à la tuberculine ont donné irrégulièrement des réactions thermiques à l'extrait de Streptothricées. Le pouvoir toxique de la streptothricine injectée par voie sous-cutanée est faible pour les cobayes tuberculeux.

4. Les lapins étant impropres à l'étude allergique de la peau, l'allergie locale a été étudiée par voie oculaire. Les lapins tuberculeux ont donné très rarement une réaction allergique locale à la streptothricine.

5. La streptothricine inoculée par voie cérébrale à des cobayes tuberculeux se montre toxique dans une certaine mesure.

6. Les Streptothricées morts ont donné le phénomène de Koch mais moins fortement que les bacilles tuberculeux.

7. Le phénomène de Bail n'a pas été obtenu, ce qui démontre la faible toxicité de Streptothricées vis-à-vis de cobayes tuberculeux.

Rapport antigénique entre les Streptothricées, les Mycobacterium et les Corynebacterium.

Les Streptothricées, les *Mycobacterium* et les *Corynebacterium* forment un groupe naturel en raison de leurs rapports morphologiques et microchimiques. L'étude de l'allergie a démontré l'existence de relations antigéniques entre les Streptothricées et les Mycobactéries. Par l'étude sérologique, Fritsche (29) et Claypole (2) ont signalé un antigène commun entre les Streptothricées (acido-résistants ou non-acido-résistants) et les bacilles acido-résistants, mais Claypole a pu différencier les antigènes homologues et hétérologues en faisant varier la quantité d'antigène dans les expériences de fixation d'alexine. Massol, Boquet et Nègre et Urbain (30) ont décelé un antigène commun entre les bacilles tuberculeux et les bacilles diphtériques.

Boquet et Nègre (31) ont constaté que les extraits méthyliques du *Bacillus subtilis* et du cryptocoque de Rivolta fixent l'alexine, à des titres divers, en présence de sérum antituberculeux. Urbain (32) a montré la fixation de 15 unités d'alexine par le streptocoque en présence de sérum tuberculeux, mais 1.200 unités ont été fixées par les bacilles tuberculeux humains. Pour cet auteur, des fixations de taux aussi faibles n'ont aucune valeur du point de vue des relations antigéniques. Urbain et Fried (33) ont observé très rarement une fixation d'alexine avec le sérum de tuberculeux humain et le *Bacillus subtilis*, mais ils n'ont pas indiqué le degré de cette fixation. Par contre Dienes et Balas (34) n'ont pas obtenu la déviation d'alexine de sérum tuberculeux par le *Bacillus subtilis*. Furth et Aronson (35) ont observé une diffé-

rence sérologique entre les bacilles tuberculeux aviaires et les bacilles de mammifères et les autres bacilles acido-résistants. Rice et Reed (36) ont constaté que les antigènes spécifiques du type se trouvent seulement chez les bacilles d'aspect lisse. Schaefer (37) a constaté que la variante R du bacille aviaire ne contient pas les anticorps aviaires spécifiques, mais seulement les anticorps communs au groupe entier des bacilles acido-résistants, mais l'antisérum obtenu par injection de la variante S du bacille aviaire contient, à côté d'un anticorps capable de réagir avec les extraits alcooliques de tous les bacilles acido-résistants, un anticorps spécifique pour le bacille aviaire.

Tenant compte des constatations des auteurs cités ci-dessus, on peut admettre l'existence d'un antigène commun non seulement au groupe des bacilles acido-résistants mais encore à certains bacilles non-acido-résistants. Bretey (5) a décrit un antigène commun entre les bacilles acido-résistants et les Streptothricées, mais le sérum antinfléole a réagi plus fortement vis-à-vis d'un antigène *Streptothrix* que vis-à-vis de l'antigène homologue. Cet auteur conclut que les Streptothricées sont de mauvais antigènes *in vivo* et *in vitro* (à l'exception de l'antigène *Streptothrix* de Thomoff vis-à-vis du sérum antinfléole *in vitro*). Peut-être par l'inoculation de doses plus fortes et plus fréquentes pourrait-on obtenir des sérums donnant des réactions aussi fortes que les sérums tuberculeux ou paratuberculeux.

Nous avons répété ces expériences en vue de préciser le degré de rapport antigénique entre les bacilles acido-résistants et les Streptothricées.

Pour préparer des antigènes nous nous servîmes des extraits méthyliques préparés selon la méthode de Boquet et Nègre. Toutes les souches des Streptothricées en étude étant difficilement émulsionnables, les suspensions aqueuses ne pouvaient donner de bons résultats.

Les sérums ont été préparés sur plusieurs lots de lapins qui recevaient 4 à 8 injections de 20 à 100 mgr. de Streptothricées vivants en émulsion, par voie veineuse, à des intervalles de 3 à 7 jours.

Tous les animaux furent saignés de 7 à 15 jours après la dernière inoculation et les sérums provenant des lapins d'un même lot furent mélangés. Les différences de doses et les délais d'inoculation furent variés selon la résistance des animaux. Des lapins supportant sans perte de poids des doses fortes furent inoculés avec ces doses, d'autres ont reçu des doses plus faibles à des intervalles plus éloignés. Les lapins ayant reçu des doses suffisantes et paraissant malades furent sacrifiés à des délais assez courts après la dernière inoculation.

La recherche des anticorps a été faite selon la technique de Calmette et Massol, 1 cc. de dilution au 1/20^e d'antigène méthylique a été employé.

Nous avons employé aussi des antisérums préparés avec d'autres antigènes en dehors des Streptothricées (B. tuberculeux, B. para-tuberculeux et B. diphtérique). Certains de ces antigènes et les antisérums ont été préparés par W. Schaefer qui a bien voulu les mettre à notre disposition. 5 à 10 mgr. des émulsions bacillaires chauffées pendant une heure à 70° ont été inoculés par voie veineuse chez des lapins à 6 et 10 reprises, ces animaux étant sacrifiés 6 jours après la dernière injection.

Bretey (5) a inoculé les lapins tous les 5 jours et à 5 reprises, par voie veineuse, 20 mgr. de Streptothricées et les titrages des antisérums n'ont décelé qu'un petit nombre d'unités d'anticorps variant de 50 à 100 en général. Nous avons aussi obtenu des sérums contenant peu d'anticorps, mais chez un lapin recevant de 20 à 40 mgr. à 9 reprises, le nombre d'unités d'anticorps a été de 400. Les essais préliminaires de fixation avec l'extrait homologue au lieu d'antigène méthylique n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Le sérum anti-*Str. eppingeri* a donné 400 unités avec l'antigène méthylique homologue et seulement 100 unités avec l'extrait correspondant au 1/20^e ou au 1/10^e. Dans un autre cas le sérum anti-*Str. eppingeri* a donné 150 unités avec l'antigène méthylique Str. 3258 et seulement 50 unités avec l'extrait correspondant au 1/20^e ou au 1/10^e.

Les résultats de quelques expériences sont résumés dans le Tableau I (page 73).

Les expériences ont été répétées 2 ou 3 fois selon la même technique. Le nombre d'unités d'anticorps fixées varie dans une certaine mesure dans des expériences répétées, le titrage de l'alexine ne pouvant être fait d'une façon rigoureusement exacte.

Les antisérums employés appartiennent aux groupes des bacilles tuberculeux (aviaires et mammifères lisses et rugueux), des paratuberculeux (lisses et rugueux) d'un « type particulier » isolé du cobaye, des *Streptothricées* et du bacille diphtérique. Les résultats démontrent l'existence d'un antigène commun entre tous ces bacilles. D'une façon générale le maximum d'unités d'anticorps n'a pas été obtenu avec l'antigène homologue: Les antigènes *Streptothrix* se sont montrés aussi actifs pour les antisérums divers que les antigènes tuberculeux ou correspondants sauf pour les souches de paratuberculeux Crotin S et Rabinowitsch-beurre S et de l'aviaire A S. La présence d'anticorps spécifiques est nettement démontrable dans ces trois souches. Les antigènes homologues fixent en effet au moins 240 à 270 unités tandis que les antigènes hétérologues tuberculeux ou *eppingeri* fixent avec les antisérums paratuberculeux 0 à 60 unités, et avec l'antisérum aviaire A S 90 unités seulement. Griffith (38) par l'épreuve d'agglutination a pu différencier les bacilles tuberculeux des mammifères des bacilles aviaires, mais il a utilisé dans ces études seulement les variantes lisses des bacilles aviaires. Ces trois souches contenant les antigènes spécifiques appartiennent aux souches lisses.

Mais les souches Serpent R (appartenant aux bacilles acido-résistants des animaux à sang froid) et M (isolée par Griffith, 39) sont rugueuses et contiennent un antigène spécifique, l'antisérum correspondant réagissant fortement avec l'antigène homologue et donnant peu de fixation avec les antigènes hétérologues. R. Laporte, qui a fait une étude approfondie des bacilles tuberculeux bovins lisses, a mis à notre disposition les antisérums préparés

chez des chevaux avec les bacilles bovins lisses et rugueux. Nous n'avons pas observé de différences appréciables vis-à-vis des antigènes divers, l'antisérum S contenant plus d'anticorps que l'antisérum R.

En ce qui concerne le bacille diphtérique, l'antisérum préparé avec les corps bacillaires a donné une bonne fixation avec divers antigènes méthyliques, mais le sérum antitoxique s'est montré peu actif vis-à-vis de l'antigène correspondant et n'a donné aucune fixation avec l'antigène Str. 3258.

Pour mettre en évidence les anticorps spécifiques, 50 à 100 mgr. de corps bacillaires pesés à l'état sec et lavés à plusieurs reprises avec de l'eau physiologique furent mélangés avec 3-5 cc. d'antisérums inactivés et convenablement dilués. Les mélanges furent laissés à l'étuve pendant 1 à 4 heures, on agita de temps en temps, puis on les mit à la glacière. Le lendemain matin on centrifugea fortement jusqu'à la clarification complète, on préleva le sérum surnageant et on inactiva encore une fois pendant 10 minutes. Avec ces antisérums absorbés on fit de nouveau la réaction de fixation.

Quelques résultats sont exposés dans le Tableau II.

En général, il n'était pas possible de priver l'antisérum des anticorps par absorption soit par l'antigène homologue, soit par l'antigène hétérologue, l'antisérum Str. Thomoff a donné une fixation plus élevée après l'absorption par le *Str. eppingeri* que le sérum non-absorbé. Seulement les antisérums préparés avec deux souches d'un « type particulier » isolé du cobaye, ont montré le même taux après absorption par les Streptothricées ou les bacilles tuberculeux qu'avant ; l'absorption étant effectuée avec les souches rugueuses difficilement émulsionnables, le contact intime entre l'antigène et l'anticorps n'était pas réalisé.

Dans une expérience le *B. subtilis* a absorbé les anticorps d'un sérum tuberculeux au même taux que les bacilles tuberculeux ou les Streptothricées, cette absorption est peut-être non-spécifique. Dans nos études antérieures sur

les virus filtrants (40), nous avons observé l'absorption d'anticorps par la bougie Chamberland pulvérisée. Dans ces études, l'absorption d'anticorps s'effectuait mieux par le kaolin que par les bacilles acido-résistants ou les *Streptothricées*; mais dans le cas de la souche BCG S appartenant au « type particulier » l'anticorps spécifique même fut absorbé.

Les expériences d'absorption n'ont pas donné d'indication de spécificité des antigènes pour les souches utilisées sauf pour le « type particulier ». Nous avons alors cherché la présence de l'antigène commun chez des bacilles n'ayant aucun rapport avec les bacilles acido-résistants ou avec les *Streptothricées*. Rice et Reed (36) ayant insisté sur la présence d'antigènes communs chez les souches rugueuses, nous nous sommes servi des variantes rugueuses du *B. coli* et du *B. subtilis*. 0 cc. 5 des émulsions contenant 1 mgr. de bacilles par 1 cc. d'eau physiologique n'ont donné aucune fixation ou une fixation de 10 unités seulement en présence des antisérums tuberculeux. Les antisérums préparés avec ces deux souches ont donné 20 à 40 unités avec les émulsions bacillaires homologues et 0 à 10 unités avec les antigènes méthyliques hétérologues (voir Tableau III). Les antisérums pesteux, abortus et charbonneux ont fixé 0 à 20 unités en présence d'antigènes de bacilles acido-résistants ou de *Streptothricées*. L'antisérum charbonneux a donné 10 à 20 unités avec l'antisérum tuberculeux et 0 unité avec l'antigène correspondant. Cet antigène charbonneux (préparé avec le deuxième vaccin charbonneux) n'a donné aucune fixation ni avec l'antisérum correspondant ni avec des antisérums (tuberculeux-Ratti R, Vallée R, paratuberculeux-Rab R, *Streptothrix-eppingeri*, 3258). L'émulsion de staphylocoques a donné 10 unités en présence de l'antisérum tuberculeux Ratti (voir Tableau III), et l'antisérum streptococcique n'a pas fixé les antigènes tuberculeux ou *eppingeri*. Ces résultats ne nous autorisent donc pas à affirmer la présence d'un antigène commun entre ces bacilles et le groupe *streptothrix*-bacilles acido-résistants.

Résumé et conclusions.

1. Les streptothricines se sont montrées moins efficaces que les extraits méthyliques dans les réactions de fixation d'alexine.

2. D'une façon générale, le maximum d'unités d'anticorps n'a pas été obtenu avec l'antigène homologue.

3. Les antigènes *Streptothrix* sont aussi actifs pour les antisérums divers (tuberculeux, paratuberculeux, « type particulier », diphtérique) que les antigènes tuberculeux ou correspondants sauf pour les souches suivantes: Crottin S et Rabinowitsch S du beurre (paratuberculeux), A S (aviaire), Serpent R (bacilles acido-résistants des animaux à sang froid) et M isolé par Griffith.

4. Les antisérums préparés à partir de bacilles tuberculeux bovins, lisses ou rugueux ont montré les anticorps du même type.

5. L'antisérum préparé avec des corps bacillaires de bacilles diphtériques a donné une bonne fixation avec divers antigènes méthyliques, mais le sérum antitoxique s'est montré peu actif vis-à-vis de l'antigène méthylique correspondant et n'a donné aucune fixation avec l'antigène Str. 3258.

Tous ces résultats sont en faveur de la présence d'un antigène commun entre les bacilles tuberculeux, les Streptothricées et le bacille diphtérique. Pour mettre en évidence les anticorps spécifiques, l'absorption de l'anticorps commun a été effectuée par divers antigènes. Aucun indice de la présence d'anticorps spécifiques n'a été obtenu pour les bacilles tuberculeux des mammifères et les Streptothricées ; des souches du « type particulier » donnent des anticorps spécifiques qui ne sont pas absorbés par des antigènes hétérologues.

Il a été possible de priver un antisérum des anticorps de groupe par l'absorption par le *B. subtilis*. Il est intéressant de voir que l'absorption par le kaolin est plus effec-

tive qu'avec des antigènes de groupe, mais le kaolin absorbe aussi l'anticorps spécifique.

La déviation de l'alexine avec des antigènes ou des anticorps préparés à partir de bacilles n'ayant aucun rapport avec les bacilles acido-résistants ou les *Streptothricées* a été nulle ou très faible.

Ces résultats nous autorisent à conclure à la présence d'un antigène commun entre le groupe *Streptothricées-Mycobacterium-Corynebacterium*.

L'aspect lisse ou rugueux des colonies ne détermine pas la spécificité des diverses souches.

TABLEAU I.

FIXATION D'ANTISÉRUMS APPARTENANT AU GROUPE ÉTUDIÉ
EN PRÉSENCE D'ANTIGÈNES HOMOLOGUES ET HÉTÉROLOGUES.

Antisérum	Nombre d'unités d'anticorps fixées en présence d'antigène					
	Tuberculeux	Diphthérique	Corresp.	3258	Eppingeri	Fléole
B. tuberculeux.						
Aviaires :						
A R.....	100	100	100	100	200	
A S.....	30		90		0	
Beurre S.....	60				40	
Mammifères :						
Ratti R.....	400	100		600	400	
Vallée R.....		100		250m	250m	
Laporte R.....	10	10			50	
Laporte S.....	100	200			100	
Para-tuberculeux :						
Rabin. : R.....	100	100	700	500	200m	
Rabin. : S.....	30		240m	0		
Crottin R.....	200	200m	200	200	100	
Crottin S.....	30	30	270m	60	30m	
Fléole R.....				600m		600m
Type particulier :						
36 S.....	300	150	200	100	40	
BCG S.....	200	200			500	
Sang froid :						
Serpent R.....		10	100	10	0	
M R.....	20	0	200	0	0	
<i>eppingeri</i>	400		400	300		400
» Deuxième sérum				150		150
» Troisième sérum				50		50
» Quatrième sérum				250		250
» Cinquième sérum	40		40			
3258.....	20	80			50	
Thomoff.....	150				200	
» Deuxième sérum	100m				90m	70
A 21-22.....	20		10		30	20
Diphthérique :						
Bacillaire.....	200		200m	400	400	
Antitoxique.....			6	0		
				m.....	au moins (minimum)	
				R.....	rugueux	
				S.....	lisse	

TABLEAU II.

ESSAIS DE MISE EN ÉVIDENCE D'ANTICORPS SPÉCIFIQUES
PAR L'ABSORPTION AVEC DIVERS ANTIGÈNES.

Antisérums	Unités d'anticorps fixées par divers antigènes					Corresp.
	Epping.	Thomoff	Fléole	3258	T. B.	
<i>eppingeri</i> non abs.	100		100	100	200	
» abs. <i>eppingeri</i>	50		0	0	0	
» » 3258.....	50		0	50	0	
» » fléole.....	50		50	0	50	
» » T. B.....	50		0	0	10	
<i>eppingeri</i> non absorb.....	250m	50				
» abs. <i>eppingeri</i>	60	0				
» » Thomoff.....	40	0				
Thomoff non absorb.....		40				
» abs. Thomoff.....		20				
» » <i>eppingeri</i>		60				
3258 non absorb	30			60		
» abs. 3258.....	10			20		
» » <i>eppingeri</i>	0			20		
Fléole non absorb.....	600m		600m		600m	
» abs. <i>eppingeri</i>	100		100		200	
Rabin. : R non abs.....				400	200	400
» abs. 3258.....				100	100	300
» » T. B.....				100	100	200
Ratti R non abs.....	300		300	300	200	200
» abs. 3258.....	0			100	100	100
» » T. B.....	100			100	100	100
» » <i>eppingeri</i>	100		0		100	200
» » subtilis.....	100				100	
» » kaolin.....	0				0	
Vallée R non absorb.....	300		300	300	100	200
» abs. 3258.....				100	0	0
» » T. B.....				100	0	0
» » <i>eppingeri</i>	100		100			
Type particulier :						
36 non absorb.....	100		100		300	
» abs. <i>eppingeri</i>	100		100		300	
BCG S non abs.....	200					
» abs. T. B.....	200					
» » 3258	200					
» » kaolin	100					

m..... minimum.

TABLEAU III.

DÉVIATION DE L'ALEXINE EN PRÉSENCE DE DIVERS SÉRUMS
PAR L'ANTIGÈNE DU GROUPE ACIDO-RÉSISTANT-DIPHTÉRIE-STREPTOTHRIX
ET D'AUTRES GROUPES.

Antisérum	Nombre d'unités d'anticorps fixées par divers antigènes							
	Coli	Subtilis	Charbon	T. B.	Fléole	Eppingeri	Staph.	Dipht.
coli	20			0-8	0-4	4-10		10
» deuxième....	20			0		0		
subtilis		20-40		8	4	0		
Ratti R.....	10	0	0				10	
charbon.....			0	10-20		0		
abortus.....				0		4		
antistreptoc...				0		0		
antipest.....				10		10		
Vallée R.....			0					
Rabin. R.....			0					
eppingeri.....			0					
3258			0					
Laporte S.....	0			200				
Laporte R.....	0			20				

Résumé de l'étude des Streptothricées.

Notre étude a porté sur 11 souches de Streptothricées, dont 3 avaient été isolées par nous-même. Nous avons basé notre classification sur les travaux d'Orskov et Erikson, en insistant surtout sur la consistance des cultures.

Les souches G 12, G₇ S, 4519, *bovis* et *madurae* appartiennent au groupe I et *eppingeri*, 3258, A 21-22, Thomoff et Laporte au groupe II. La souche *gaiginskii* et les deux autres souches isolées récemment par nous ne se conformant pas à la classification d'Orskov, nous les avons classées en dehors des groupes de cet auteur (en groupe III).

Les spores de souches diverses n'ont pas montré de résistance à la chaleur plus élevée que celle des filaments.

Pour l'isolement des Streptothricées à partir de produits contenant des germes banaux, l'action de l'acide sulfurique et de l'acide acétique a été étudiée. L'acide acétique a été plus toxique que l'acide sulfurique pour les Streptothricées. En raison de l'irrégularité des résultats, on ne peut pas isoler à coup sûr les Streptothricée après traitement préalable par l'acide sulfurique de produits souillés par des germes banaux.

L'étude du pH en vue de différencier diverses souches a donné des résultats irréguliers. Les variations du pH ne peuvent pas être utilisées soit pour la différenciation des souches, soit pour leur classification.

Toutes les souches se sont montrées peu virulentes ou avirulentes vis-à-vis du cobaye : même l'inoculation de doses massives n'a pas produit de lésions généralisées. Les essais d'augmentation de virulence par passages successifs chez des animaux par voie sous-cutanée ou par voie

péritonéale ont échoué. Pour les souches *eppingeri*, Thomoff et 4519, la surinfection de cobayes a abouti à la production de lésions plus intenses et plus durables que celles des cobayes primo-infectés.

L'étude de l'allergie a été entreprise pour essayer de préciser les rapports anté-géniques entre les Streptothricées et les bacilles tuberculeux.

Les expériences ont démontré la présence d'un antigène commun entre les bacilles tuberculeux et les Streptothricées. Cette conclusion est fondée sur les faits suivants :

1. Les cobayes sensibilisés avec des Streptothricées ont réagi à l'inoculation dermique de tuberculine et de streptothricine, les réactions ont été presque de même intensité qu'on ait utilisé l'extrait correspondant ou hétérologue ou la tuberculine.

2. Les cobayes et les lapins sensibles à la tuberculine ont donné irrégulièrement des réactions thermiques à l'extrait de Streptothricées. Le pouvoir toxique de la streptothricine injectée par voie sous-cutanée est faible vis-à-vis des cobayes tuberculeux.

3. Les cobayes tuberculeux ont réagi à l'inoculation dermique de la streptothricine, mais plus faiblement qu'à la tuberculine.

4. Les lapins étant impropres à l'étude allergique de la peau, l'allergie locale a été étudiée par voie oculaire, le lapins tuberculeux ont montré rarement une réaction allergique locale à la streptothricine.

5. La streptothricine injectée par voie cérébrale à des cobayes tuberculeux s'est montrée toxique dans une certaine mesure.

6. Les Streptothricées tuées ont donné le phénomène de Koch, mais moins fortement que les bacilles tuberculeux.

7. Le phénomène de Bail a été négatif, ce qui démontre la faible toxicité des Streptothricées pour des cobayes tuberculeux.

Les études sérologiques ont confirmé les conclusions tirées de l'étude de l'allergie en montrant la présence d'un antigène commun entre les bacilles tuberculeux, les Streptothricées et le bacille diphtérique. Aucune preuve de la présence d'antigènes spécifiques n'a pas été obtenue pour les bacilles tuberculeux des mammifères et pour les Streptothricées. La déviation de l'alexine avec des antigènes ou des anticorps préparés avec des bacilles n'ayant aucun rapport avec les bacilles acido-résistants ou les Streptothricées a été nulle ou très faible.

RÉFÉRENCES

- (1) Magrou M., Cours de l'Institut Pasteur, 1935-1936.
- (2) Claypole E., *Journ. Exp. Medicine*, 1913, 17, 99.
- (3) Matheson, *Amer. Journ. Hyg.*, 1935, 21, p. 405.
- (4) Bretey J., C. R. de la Soc. de Biol., 1933, 113, p. 53.
- (5) *Idem.*, *Ibid.*, 1933, 113, p. 350.
- (6) Orskov J., Investigation into the morphology of the ray-fungi, 1923, Copenhagen.
- (7) Erikson D., *M. R. C. spec. : rep. series*, 203.
- (8) Nakayama H., *Arch. f. Hyg.*, 1906, 58, 3^e, p. 207.
- (9) Gaiginski A., C. R. de la Soc. de Biol., 1934, 115, p. 13.
- (10) Goyal R. K., Obermann G., *Ibid.*, 1936, 121, p. 306.
- (11) *Idem.*, *Ibid.*, 1936, 120, p. 1087.
- (12) Braun, *Biochem. Zeitsch.*, 1924, 145, p. 351.
- (13) Puntoni V., C. R. de la Soc. de Biol., 1930, 103, p. 303.
- (14) Sartory A. et R., Meyer J. et Meyer M., *Annales de l'Institut Pasteur*, 1935, 55, p. 182.
- (15) Saenz A., Sadettin M. et Costil L., C. R. de la Soc. de Biol., 1935, 118, p. 215.
- (16) Long E. R. et Major A. L., *Amer. Rev. of Tuber.*, 1921, 5, p. 715.
- (17) Goyal R. K., C. R. de la Soc. de Biol., 1936, 121, p. 390 et 1165 ; *Ibid.*, 1936, 122, p. 298.
- (18) Saenz A., Costil A. et Sadettin M., C. R. de la Soc. de Biol., 1935, 118, p. 643 et 645 ; 1935, 119, p. 1286.
- (19) Schaefer W., C. R. de la Soc. de Biol., 1935, 120, p. 590.
- (20) Laporte R., C. R. de la Soc. de Biol., 1936, 121, p. 726.
- (21) Area Leao A. E. de, *Ibid.*, 1928, 98, p. 1575.
- (22) Irimescu *Ibid.*, 1905, 69, p. 385.
- (23) Ajo C. et Goyal R. K., *Ibid.*, 1936, 122, p. 879.

- (24) Arloing F., *Ibid.*, 1908, 64, p. 722.
- (25) Calmette A. et Guérin C., *Ibid.*, 1908, 64, p. 889.
- (26) Bordet P., *Ibid.*, 1931, 106, p. 1251; *Ibid.*, 1933, 114, p. 572.
- (27) Freund J., *Journ. of Immunol.*, 1936, 30, p. 241.
- (28) Calmette A., L'Infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux.
- (29) Fritsche E., *Arch. f. Hyg.*, 1908, 65, 181.
- (30) Massol, Boquet A., Nègre L. et Urbain, cité par Calmette A., Infection bacillaire et la tuberculose.
- (31) Boquet A. et Nègre L., *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, 37, p. 54.
- (32) Urbain A., *Ibid.*, 1922, 36, p. 528.
- (33) Urbain A. et Fried B., *Ibid.*, 1921, 35, p. 294.
- (44) Dienes L. et Balas L., *The Amer. Rev. of Tuber.*, 1924, 9, p. 144.
- (35) Furth J. et Aronson J. D., *The Journ. of Immunol.*, 1927, 13, p. 265.
- (36) Rice C. E. et Reed G. B., *Journ. of Immunol.*, 1932, 23, p. 385.
- (37) Schaefer W., C. R. de la Soc. de Biol., 1935, 119, p. 59.
- (38) Griffith A. S., *Tubercle*, 1925, p. 417.
- (39) *Idem*, *Ibid.*, 1933, 15, p. 53.
- (40) Goyal R. K., *Journ. of Immunol.*, 1935, 29, p. 111.
- (41) Boquet A., C. R. de la Soc. de Biol., 1927, 96, p. 844.
- (42) Bostroem, *Beit. Path. Anat.*, 1890, 9, p. 1.
- (43) Castellani A., *J. trp. Med. (Hyg.)*, 1929, 32, p. 1.
- (44) Castellani A. et Chalmers A. J., *Man. of Trop. Medic.*
- (45) Drechsler C., *Bot. Gaz.* 1919, 67, p. 65 et 147.
- (46) Froes H. P., *Bulletin Inst. Pasteur*, 1931, 29, p. 1158.
- (47) Haag F. E., *Zbl. Bakt.*, Ab. 11, 1927, 71, p. 1.
- (48) Nocard M. E., *Ann. Inst. Pasteur*, 1888, 2, p. 293.
- (49) Pinoy E., *Bull. Inst. Pasteur*, 1913, 11, p. 929 et 977.
- (50) Sanfelice F., *Zbl., Bakt.*, Abt. 1, 1933, 130, p. 91.
- (51) Näslund C. et Dernby K. G., *Biochem. Zeitsch.*, 1923, 138, p. 497.
- (52) Jensen H. L., *Soil Science*, 1930, 30, p. 59.
- (53) *Idem*, *Proc. Linn. Soc. N. S. W.*, 1934, 56, p. 345.
- (54) Büttner H., *Arch. f. Hyg.*, 1926, 97, p. 12.

- (55) Sauvageau C. et Radais M., *Ann. Inst. Pasteur*, 1892, 6, p. 242.
- (56) Grigorakis L., C. R. de Acad. des Sc., 1931, 193, p. 540.
- (57) Gasperini G., *Annali dell' Institute d'Igiene Sperm.*, 1891, 2, p. 167.
- (58) Harz C. O., *Jahres. d. Thierarz. : zu München*, 1877-78.
- (59) Israël J., *Virchow's Archiv*, 1878, 74, p. 15.
- (60) Krainsky A., *Centralbl. Bakt.*, II, 1914, 41, p. 649.
- (61) Rossi-Doria E. D., *Annali dell' Inst. d'Igiene*, 1892, 42.
- (62) Wolff M. et Israël J., *Virchow's Archiv*, 1891, 126, p. 11.
- (63) Wright J. H., *The Journ. of Med. Research.*, 1905, 13, p. 349.
- (64) Vincent H., *Ann. Inst. Pasteur*, 1894, 8, p. 129.
- (65) Söhngen N. L., *Centralbl. f. Bakt.*, 1913, 37, p. 595.
- (66) Conn., *New York. Agric. Exp. Sta. Tech. Bull.*, n° 83, 1921.
- (67) Frey C. A. et Hagan W. A., *J. Inf. Diseases*, 1931, 49, p. 497.
- (68) Brumpt E., *Précis de Parasitologie*, Paris.
- (69) Eppinger H., *Wiener. Klin. wochenschr.*, 1890, n° 17 ; *Beitr. zur path. Anat.*, 1890, p. 287.
- (70) Bail. O., *Wien. Klin. wochenschr.*, 1904, 17, p. 846 ; 1905, 18, p. 211.
- (71) Cohn F., *Beit. zur Biol. der Pflanzen*, 1875, 1, 141.
- (72) Breed R. S. et Conn H. J., *J. Bact.*, 1919, 4, p. 585.
- (73) Topley W. W. C. et Wilson G. S., *The Principles of Bact. and Immun.*, London.
- (74) St John-Brooks R., *M. R. C. system of bact. vol.*, 8, London.
- (75) Lieske R., *Morph. und Biol. der Strahlenpilze*, 1921, Leipzig.
- (76) Lehmann K. B. et Neumann R. O., *Bakt.*, II, 1927, München.
- (77) Catanei A. et Legroux C., *Bull. Soc. Path. exotique*, 1931, 24, p. 85.
- (78) Langeron, *Nouveau Traité de Médecine*, 1925, 4, 445.
- (79) Waksman S., *Soil Sci.*, 1919, 8, p. 71.
- (80) Mennonna G., *Boll. Inst. sieroter. Milano*, 1934, 13, p. 569.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Vu et approuvé :

Paris, le 12 décembre 1936.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

